

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

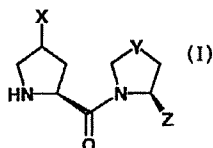
(10) 国際公開番号
WO 02/14271 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/14, 417/14, 498/04, 487/04, A61K 31/401, 31/454, 31/4439, 31/427, 31/4709, 31/5377, 31/438, 31/496, 31/506, 31/517, 31/5025, 31/551, A61P 43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06906
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001)
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北嶋 浩 (KI-TAJIMA, Hiroshi) [JP/JP]. 坂下 弘 (SAKASHITA, Hiroshi) [JP/JP]. 赤星文彦 (AKAHOSHI, Fumihiko) [JP/JP]. 林 義治 (HAYASHI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウェルファイド株式会社 創業研究所内 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-243217 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP
特願 2000-400296
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: プロリン誘導体及びその医薬用途

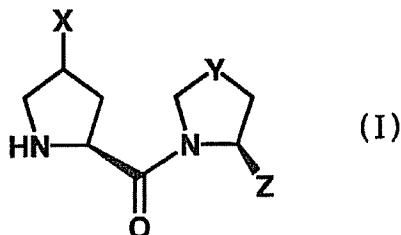


(57) Abstract: The invention aims at providing compounds which exhibit therapeutic effects through the inhibition of DPP-IV and are satisfactory as drugs. The invention has been accomplished by finding that γ -substituted proline derivatives of the general formula (I) exhibit potent DPP-IV inhibitory activities and improving the same in stability. [In the general formula, each symbol is as defined in the description.]

(57) 要約:

本発明目的はDPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物を提供することにある。

本発明者らは、式 (I)



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]

で表されるプロリンの γ 位に置換基を導入した誘導体が強力なDPP-IV阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めることにより本発明を完成した。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

プロリン誘導体及びその医薬用途

発明の属する技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害作用を示し、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患等の治療又は予防に有用なプロリン誘導体又はその塩に関する。

技術背景

DPP-IVはN末端から2番目にプロリン (アラニン、ヒドロキシプロリンでもよい) を有するアミノ酸配列を認識し、ジペプチドXaa-Proを産生するセリンプロテアーゼである (Xaaは任意のアミノ酸、ProはL-プロリンを示す)。DPP-IVは、哺乳動物組織中に広く分布し、特に血液、腎臓、腸管上皮及び胎盤に存在することが知られている。

哺乳動物におけるDPP-IVの生理学的役割は完全には解明されていないが、神経ペプチドの分解〔ヘイマン (Heymann) 等、FEBSレターズ (FEBS Letters) 第91巻、360-364頁 (1978)〕、T細胞の活性化〔ショーン (Schon) 等、バイオメディカ・バイオキミカ・アクタ (Biomedica Biochimica Acta) 第44巻、K9-K15頁 (1985)〕、転移性腫瘍細胞の内皮への接着〔ジョンソン (Johnson) 等、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (Journal of Cell Biology)、第121巻、1423-1432頁 (1993)〕、HIVウイルスのリンパ球への侵入〔カレバウト (Callebaut) 等、サイエンス (Science) 第262巻、2045-2050頁 (1993)〕等の広範囲にわたる生体機能に関与することが明らかにされつつある。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としてのDPP-IVの役割が注目されている〔デアコン (Deacon) 等、ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism)

、第80巻、952-957頁(1995)〕。

GLP-1は生体内においては数分で代謝されることが知られている。その中でも特にDPP-IVによる代謝は重要であり、GLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を産生する〔デアコン(Deacon)等、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー(American Journal of Physiology)、第271巻、E458-E464頁(1996)〕。加えて、この不活性型GLP-1がGLP-1レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化すると考えられている〔ヌーゼン(Knudsen)等、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、第318巻、429-435頁(1996)〕。したがって、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法はGLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV阻害薬はインスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)患者にとって、遷延性低血糖などの副作用を伴わずに食後高血糖を是正するための優れた治療方法になり得るものと期待されている。

DPP-IV阻害薬に関する特許出願には以下のようなものがある。

特表平9-509921号公報には(S)-2-シアノー-1-L-プロリンピロリジン誘導体が開示されている。これにおいて開示された化合物のL-プロリン部分に相当するL- α -アミノ酸は疎水性側鎖を有する事を特徴とする。

また、WO99/61431公報には天然アミノ酸とチアゾリジン又はピロリジンからなる化合物がDPP-IV阻害作用を示すことが記載されている。

発明の開示

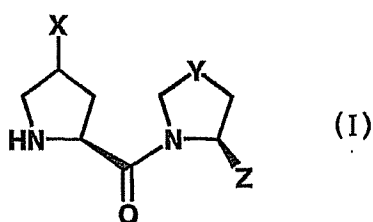
現在までに多くのDPP-IV阻害薬が報告されているが〔オウガスチンス(Augustyns)等、カレント・メディシナル・ケミストリー(Current Medicinal Chemistry)、第6巻、311-327頁(1999)〕、いずれの化合物も、阻害活性、生体内における安定性及び安全性が十分とは言えず、医薬品として満足出来るものではない。したがって、DPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物の開発

が望まれている。

本発明者らは、上記の点に鑑み新規DPP-IV阻害薬の開発を目的とし鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、プロリンのγ位に置換基を導入した誘導体が強力なDPP-IV阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の化合物に関する。

(1) 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$ (R^3 、 R^4 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8$

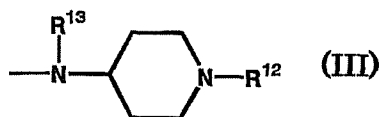
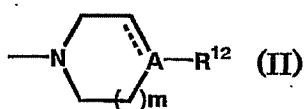
SO_2R^9 (R^8 、 R^9 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-\text{OR}^{10}$ 又は $-\text{OCOR}^{11}$ (R^{10} 、 R^{11} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Y は CH_2 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、 S 、 $\text{S}=\text{O}$ 又は SO_2 を示し、

Z は水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(2) 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

は単結合又は二重結合を示し、

R^{12} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{14} と R^{15} 、 R^{19} と R^{20} はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを

形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

R^{13} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示し、
 m は1又は2を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

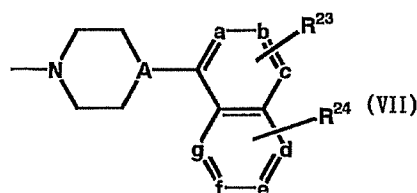
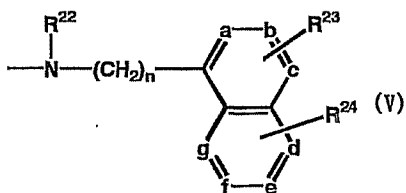
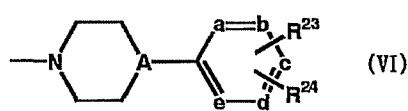
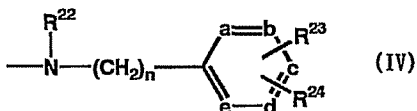
ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

=====

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。)から選ばれる置換基である前記(1)に記載のL-アプロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(3) 一般式(I)のXが下式



〔式中、 R^{22} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示し、

R^{23} 、 R^{24} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル

、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-NH SO_2 R^{27}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-COOR^{29}$ 、 $-CONH SO_2 R^{30}$ 、 $-SO_2 OR^{31}$ 、 $-SO_2 R^{32}$ 又は $-CONR^{33}R^{34}$ (R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は、同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{25} と R^{26} 、 R^{33} と R^{34} はそれぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、gは全て炭素原子であるか、又は、いずれか1つ又は2つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

nは0、1、2又は3を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

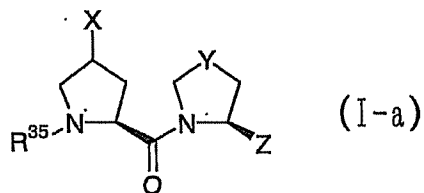
なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)から選ばれる置換基で示される前記(1)又は(2)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(4) 一般式(I)においてXの結合している不斉炭素がS配置で表され、Xが式(VI)又は(VI.I)の基であり、 R^{23} 、 R^{24} がそれぞれ同一又は異なっているニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Yが硫黄原子であり、Zが水素原子である前記(1)から(3)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(5) 一般式(I)においてXが水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい

い3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリミジニルアミノであり、Xが結合している不斉炭素がS配置で表される前記(1)に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(6) 一般式(I-a)

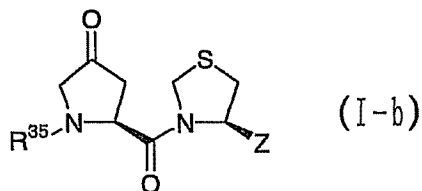


〔式中、Xは $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$ (R^3 、 R^4 は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-NR^8SO_2R^9$ (R^8 、 R^9 は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、Yは CH_2 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 又は SO_2 を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-COR^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キラルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

(7) 一般式 (I-b)



〔式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-\text{COR}^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物。

さらに本発明は、以下の医薬用組成物に関する。

(8) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

(9) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

(10) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

(11) 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症

、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである前記（１０）に記載の治療剤。

本明細書中で使用されている各記号について以下に説明する。

アルキルとは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。

アシルは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、好ましくは炭素数３～７で、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

シクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状又は分岐鎖状のシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピルメチル、２-シクロブチルエチル、３-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、２-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

アリールとしては、好ましくはフェニル、ナフチル、又はオルト融合した二環式の基で８～１０個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル）等が挙げられる。

アリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、３-フェニルプロピル、１-ナフチルメチル、２-（１-ナフチル）エチル、２-（２-ナフチル）エチル、３-（２-ナフチル）プロピル等が挙げられる。

アリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルケニル部は、好ましくは炭素数２～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばスチリル等が挙げられる。

ヘテロアリールとは、好ましくは炭素及び１～４個のヘテロ原子（酸素、硫黄又は窒素）を有する５～６員環基、又はそれから誘導される８～１０個の環原子

を有するオルト融合した二環式ヘテロアリアル、特にベンズ誘導体、若しくはプロベニレン、トリメチレン若しくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、並びにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリダジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサジニル等が挙げられる。

ヘテロアリアルアルキルとは、そのヘテロアリアル部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~3で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル、4-イミダゾリルメチル等が挙げられる。

ヘテロサイクルとは、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子(酸素又は硫黄)を有していてもよく、飽和または不飽和であってもよい、単環の4~7員環基またはスピロ環である10~11員環基であり、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、3-アザスピロ[5, 5]ウンデシル、1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デシル等が挙げられる。

さらに、上記ヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環（例えば、ベンゼン環またはピリジン環等）が縮合していてもよくその具体的な例としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、フタルイミド、インドリル等が挙げられる。

ハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

ハロアルキルとしては、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、以下に示す1または2個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

これらの置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-ピペリジニル、2-モルホリノエチル、3-ピコリル、アリールアルキル、 $-COOR_a$ 、 $-CH_2COOR_a$ 、 $-OCH_2COOR_a$ 、 $-CONR_bR_c$ 、 $-CH_2CQNR_bR_c$ （Qは=O又は=Sを示す。）、 $-OCH_2CONR_bR_c$ 、 $-COO(CH_2)_2NR_eR_f$ 、 $-SO_2T_1$ 、 $-CONR_dSO_2T_1$ 、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gCHO$ 、 $-NR_gCOT_2$ 、 $-NR_gCOOT_2$ 、 $-NR_gCONR_iR_j$ 、 $-NR_kSO_2T_3$ 、 $-SO_2NR_lR_m$ 、 $-SO_2NR_nCOT_4$ 、メチレンジオキシ、エチレンオキシ等が挙げられる。

これらの置換基は、さらに置換基を有していてもよく、例えば、置換基を有するフェニル、2-ピリジル、4-ピペリジニルとしては、4-シアノフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、5-シアノ-2-ピリジル、1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。

アルコキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、オクチルチオ等が挙げられる。アシルオキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

また、 $R_a \sim R_n$ は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NR_b R_c$ 、 $-NR_e R_f$ 、 $-NR_i R_j$ 、 $-NR_l R_n$ における R_b と R_c 、 R_e と R_f 、 R_i と R_j 、 R_l と R_n は、それぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく（前述と同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい。）、さらに $-NR_e R_f$ は $=O$ を有するヘテロアリアル（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンズオキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。 $T_1 \sim T_4$ は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル又はハロアルキルを示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。

化合物(I)においてXが結合している不斉炭素により、化合物(I)は光学活性体又はジアステレオマー混合物として存在することができるが、当該ジアステレオマー混合物は公知の手法により各光学活性体に分離することができる。

化合物(I)は多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができる。

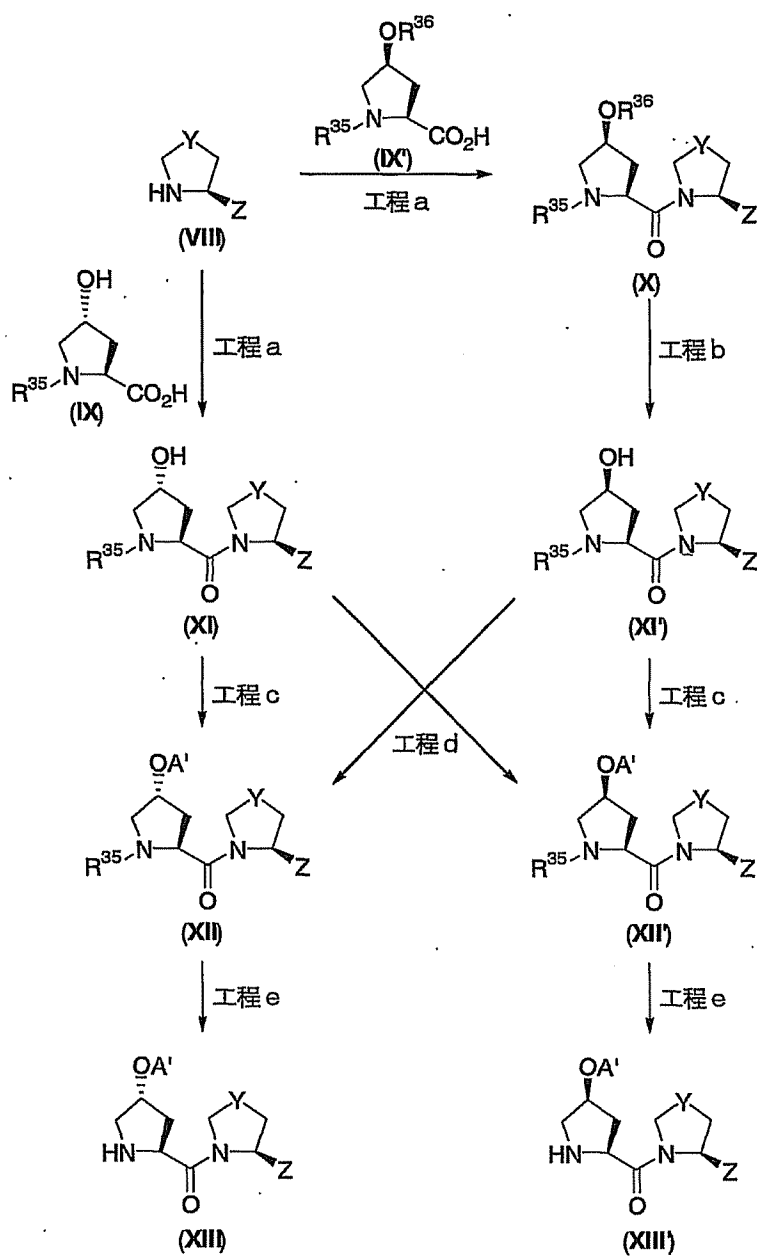
したがって、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形

体、互変異性体、及びそれらの任意の混合物等を含有するものである。

化合物 (I) の医薬上許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

本発明のL-プロリン誘導体は、以下の方法により製造することができる。
スキーム1に、一般式 (I) においてXが $-OR^{10}$ 、または、 $-OCOR^{11}$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム1



〔式中、R³⁵はアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz））を示し、R³⁶は水酸基の保護基（例えば、tert-ブチルジメチルメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル）を示し、A'はR¹⁰又はCOR¹¹を示す。他の各記号は前記と同義である。〕

一般式 (VIII) で示される化合物の Z がシアノの場合には文献記載の手法〔アシュワース (Ashworth) 等、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第6巻、1163-1166 頁 (1996)〕であるか、又はこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製できる。また、一般式 (IX') で示される化合物〔以下化合物 (IX') と記す〕は、ヒドロキシプロリン誘導体の水酸基を常法によりシリル化して調製できる。

工程 a : 化合物 (VIII) と化合物 (IX) を反応させてアミド化合物 (XI) を、又は化合物 (VIII) と化合物 (IX') を反応させてアミド化合物 (X) を得る工程である。

化合物 (IX) 又は (IX') のカルボン酸を活性化する縮合剤として、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC) 又はその塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ)、カルボジイミダゾール (CDI)、ジエチルホスホリルシアニド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、クロロギ酸イソブチル、塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチル等が挙げられる。これらの縮合剤を単独で、あるいは N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、又は 3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOBT)、又は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の添加剤を組み合わせる。

当該反応は通常不活性溶媒中で行われ、用いられる不活性溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。また、当該縮合は、通常 -30 ~ 80 °C の温度で行われ、好ましくは -10 ~ 25 °C で行われる。

工程 b : 化合物 (X) を脱保護させて化合物 (X I') を得る工程である。

この反応はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を用いて行うことができ、この際、酢酸等の酸を用いて反応液を緩衝するのが好ましく、通常 $-30 \sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度下で、10分～24時間で行われる。

工程 c : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I) を、又は化合物 (X I') を反応させて化合物 (X I I') を得る工程である。

化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基を通常の方法でアシル化することにより、 A' が COR^{11} である一般式 (X I I) 又は (X I I') の化合物をそれぞれ得ることができる。この R^{11} がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである化合物 (X I I) 又は (X I I') の合成法としては、酸ハライドのような活性化カルボン酸誘導体を使用する方法、カルボン酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。

また、化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基をアルコールに変換し、それに続きハロゲン化アルキル等に求核置換反応させることにより、 A' が R^{10} である一般式 (X I I) 又は (X I I') の化合物をそれぞれ得ることができる。反応は、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、アルキルハライド等を用いてテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、通常 $-80 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度で行われ、好ましくは $-5.0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行われる。

工程 d : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I') を、又は化合物 (X I') を反応させて化合物 (X I I) を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、 $R^{11}\text{COOH}$ 又は水酸基を有するアリール、ヘテロアリール類等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常 $-30 \sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度で行われ、好ましくは $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

また、化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基をスルホン化反応させた後、

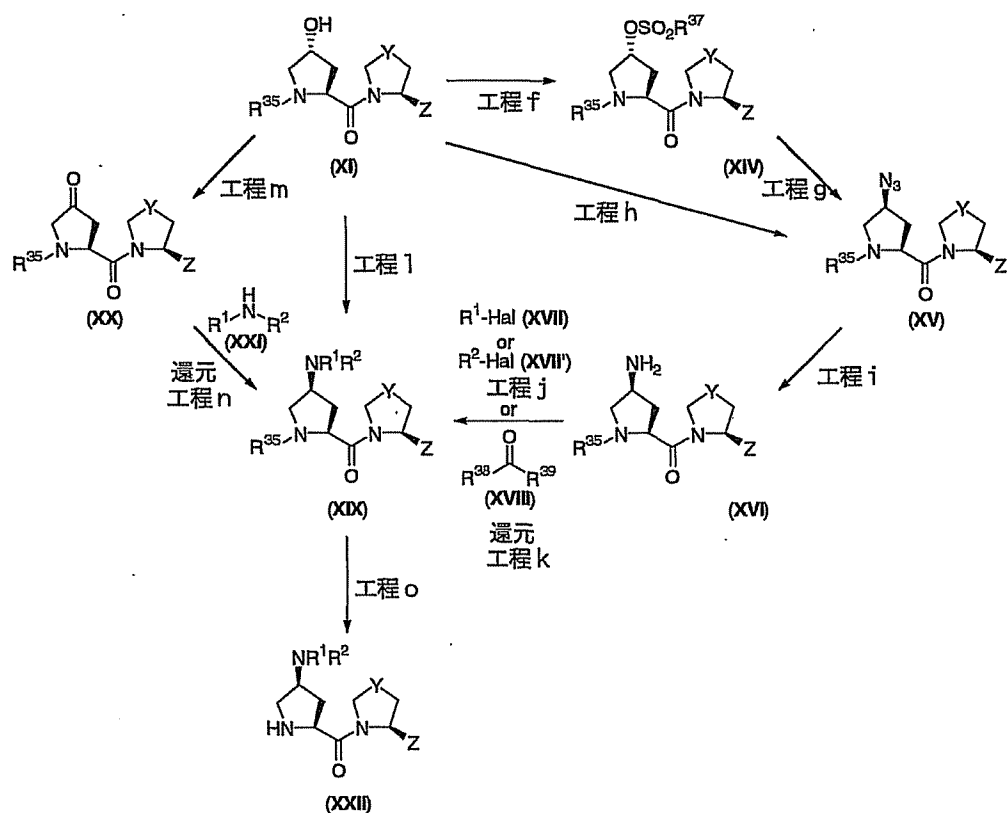
カルボン酸塩を反応させることにより、 A' が $CO R^{11}$ である一般式 (X I I')) 又は (X I I) の化合物をそれぞれ得ることができる。スルホニル化反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、通常-30~60℃で10分から24時間で行われる。続くカルボン酸塩との反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、 $R^{11}COOH$ を用いて、アセトン、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常0~120℃で10分から24時間で行われる。

工程 e : 化合物 (X I I) を脱保護させて化合物 (X I I I) を得る工程、又は化合物 (X I I') を脱保護させて化合物 (X I I I') を得る工程である。

この反応において、保護基が Boc 基の場合は、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、クロロホルム等の溶媒中、塩化水素又は、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、通常-30~60℃で10分~24時間反応させて脱保護できる。

スキーム 2 に、一般式 (I) において X が $-NR^1R^2$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム 2



〔式中、 OSO_2R^{37} は脱離基（例えば、トシレート（OTs）、メシレート（OMs）、トリフレート（OTf））を示し、Halはハロゲンを示し、 R^{38} 、 R^{39} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。他の各記号は前記と同義である。〕

工程f：化合物（XI）の水酸基をスルホニル化反応させて化合物（XIV）を得る工程である。

この反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒

中、通常 $-30\sim60^{\circ}\text{C}$ の温度下で、 $10\sim24$ 時間で行われる。

工程 g : 化合物 (XIV) をアジ化反応させて化合物 (XV) を得る工程である。

反応は金属アジ化物、例えばアジ化ナトリウムを用いて、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、通常 $0\sim120^{\circ}\text{C}$ の温度で 30 分から 24 時間で行われる。

工程 h : 化合物 (XI) から直接、化合物 (XV) を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、アジ化水素、DPPA、アジ化亜鉛ビスピリジン錯塩等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常 $-30\sim100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。

工程 i : 化合物 (XV) を還元して化合物 (XVI) を得る工程である。

この反応としてパラジウム、白金、ニッケル等を用いた接触還元、金属水素化物による還元、トリフェニルホスフィン、チオール、スルフィド、ジボラン、あるいは遷移金属を用いる還元等が挙げられる。

工程 j : 化合物 (XVI) と化合物 (XVII) 又は (XVII') を反応させて化合物 (XIX) を得る工程である。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、 0°C ～溶媒の沸点付近の温度で、好ましくは $0\sim80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

工程 k : 化合物 (XVI) と化合物 (XVII I) を反応させた後に還元して化合物 (XIX) を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよ

く、通常0～100℃の温度下で、10分～20時間で行われる。

工程j又はkは必要に応じて繰り返すことにより、 R^1 と R^2 が同一又は異なる化合物(XIX)を得ることができる。

工程l：化合物(XI)から直接、化合物(XIX)を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、イミノジカーボネート類、スルホンアミド類、酸性度が高いN-H水素を有している含窒素化合物等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で行われる。

工程m：化合物(XI)を酸化して(XX)を得る工程である。

この反応は、例えば、室温にてピリジン三酸化硫黄錯体及びジメチルスルホキシドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム溶液を使用する方法；オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシド及び3級アミンを使用する方法；無水酢酸及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロ酢酸を触媒として、EDC及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロメタン中、酸化クロミウム(XI)ピリジン錯体を使用する方法；TEMPOフリーラジカルを触媒として、臭化ナトリウムの存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸エチルやトルエン中で使用する方法等がある。

工程n：化合物(XX)と化合物(XXI)を反応させた後に還元して化合物(XIX)を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよく、通常0～100℃温度下で、10分～20時間で行われる。

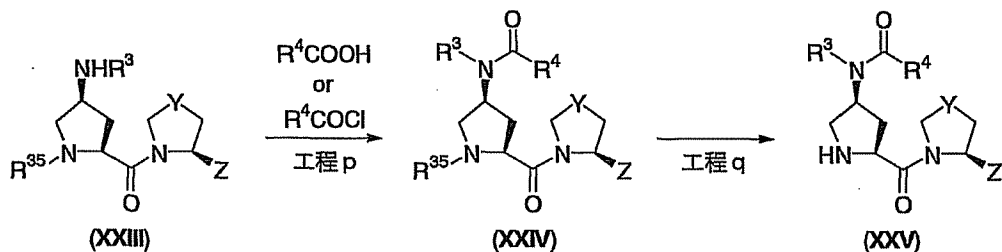
化合物(XXI)は、公知の方法で合成することができる。

工程oはスキーム1の工程eと同様である。

スキーム3に、一般式(I)においてXが $-NR^3COR^4$ である化合物の製造

方法を示す。

スキーム 3



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXIII) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合物 (XIX) の R^1 、 R^2 の一方が水素原子の化合物である。

工程 p : 化合物 (XXIII) を反応させアミド化合物 (XXIV) を得る工程である。

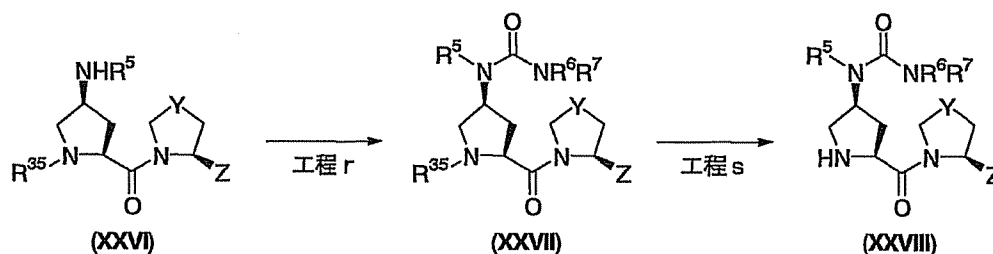
反応は $R^4\text{COCl}$ を用いるか $R^4\text{CO}_2\text{H}$ をチオニルクロリド、チオニルプロミド等を用いて酸ハライドにするか、ピバロイルクロリド、クロロギ酸イソブチル等を用いて混合酸無水物とし、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の三級塩基の存在下、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常 $0 \sim 120^\circ\text{C}$ で 10 分から 10 時間で行われる。

また、 $R^4\text{CO}_2\text{H}$ との反応は、工程 a で示した縮合剤を用いることもでき、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常 $-30 \sim 80^\circ\text{C}$ の温度で行われ、好ましくは $-10 \sim 25^\circ\text{C}$ で行われる。

工程 q はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 4 に、一般式 (I) において X が $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム 4



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXVI) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合物 (XIX) の R^1 、 R^2 の一方が水素原子の化合物である。

工程 r : 化合物 (XXVI) を反応させウレア化合物 (XXVII) を得る工程である。

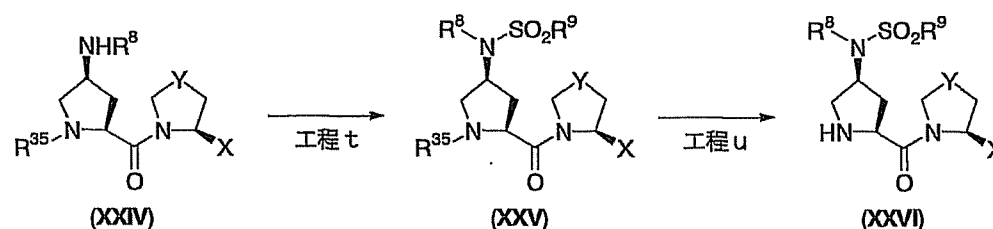
反応は R^6-NCO 等のイソシアナートを用い、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で通常 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ の温度で行われ、好ましくは $0 \sim 25^\circ\text{C}$ で行われる。

また、例えばカルボジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン (トリクロロメチルクロロホルメート) 又はトリホスゲン [ビス (トリクロロメチル) カーボネート] 等を R^6R^7NH で表されるアミンと、トリエチルアミン等の三級塩基とともに使用する方法もある。

工程 s はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 5 に、一般式 (I) において X が $-NR^8SO_2R^9$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム 5



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXIX) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合

物 (XIX) の R^1 、 R^2 の一方が水素原子の化合物である。

工程 t : 化合物 (XXIX) を反応させスルホンアミド化合物 (XXX) を得る工程である。

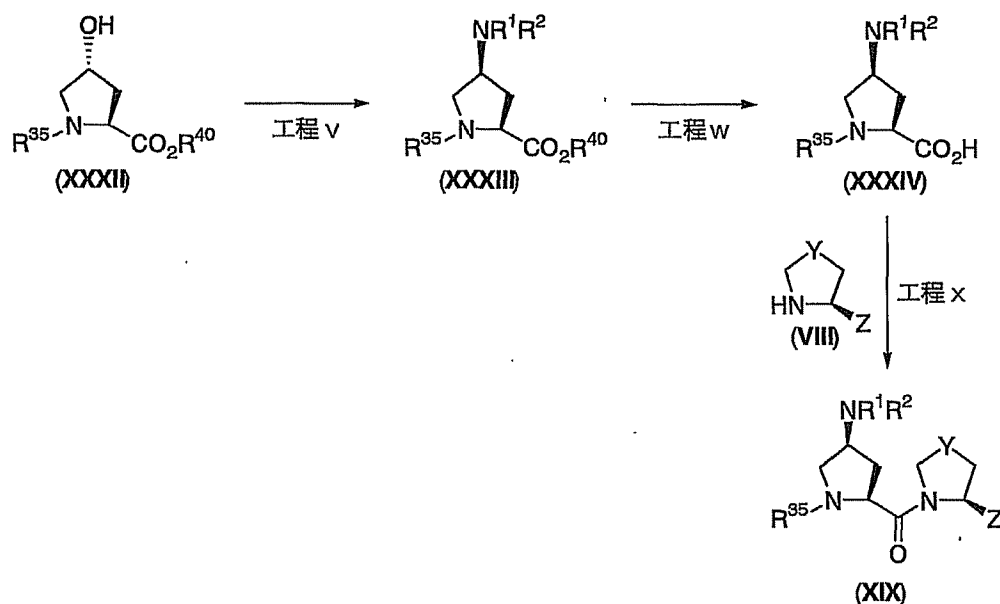
反応は R^9-SO_2Cl 等のスルホニルクロリドを用い、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下、水、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で通常 $-20 \sim 80^\circ C$ の温度で行われる。

又は、化合物 (XXIX) とスルフリルクロリドをトリエチルアミン等の三級塩基の存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応させてスルファミルクロリドを得、そこにアリアル化合物を塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下で反応させる方法もある。

工程 u はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 6 に、化合物 (XXII) の別の製造方法を示す。本製造法は、 R^1 、 R^2 が共に水素原子ではない化合物の場合に有用である。

スキーム 6



〔式中、 R^{40} はメチル、エチル等のアルキル、ベンジル等を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

工程vはスキーム2で示した化合物(XI)から化合物(XIX)の変換方法と同様である。

工程w: 化合物(XXXIII)のエステル保護されたカルボキシル基を脱保護させて化合物(XXXIV)を得る工程である。

反応は通常の脱保護反応が使用できるが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ条件下で加水分解するか、あるいは R^{40} がベンジル場合は、白金、パラジウム等の存在下、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、接触的水素添加等を行うことにより脱保護することができる。

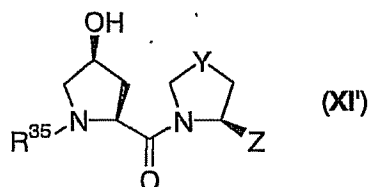
工程x: 化合物(VIII)と化合物(XXXIV)を反応させてアミド化合物(XIX)を得る工程である。

反応は工程aで示した縮合剤を用いることができ、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常 $-30 \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で行われ、好ましくは $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行われる。

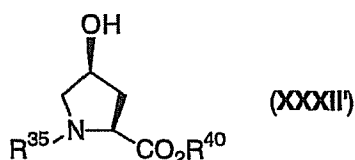
スキーム3に一般式(XXIV)で示した化合物、スキーム4に一般式(XXVII)で示した化合物、又はスキーム5に一般式(XXX)で示した化合物もスキーム6で示したような経路を用いて製造することができる。

なお、スキーム2では一般式(XI)で示される化合物、又はスキーム6では一般式(XXXII)で示される化合物を原料として、 NR^1R^2 が結合している不斉炭素がS配置で表される化合物(XXII)の製造方法を示した。

上記の他、化合物(XI')

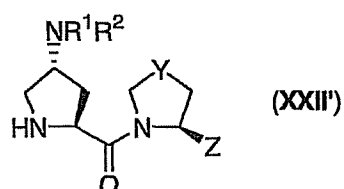


〔式中の各記号は前記と同義である。〕又は化合物(XXXII')



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

を原料として上記と同様の方法により、 NR^1R^2 が結合している不斉炭素がR配置で表される化合物 (XXII') も製造できる。



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

また、各一般式でZがシアノを示す場合、各中間体までの一般式のZをカルバモイル基として製造し、公知の方法により脱水させてシアノ基に変換ができる。

この反応は、脱水剤として五酸化ニリン、オキシ塩化リン-イミダゾール、トリフルオロ酢酸無水物、p-トルエンスルホンクロリド-ピリジン等を用いてジクロロメタン、ピリジン等の不活性溶媒中で行われる。

このようにして製造される本発明の一般式 (I) のL-プロリン誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該一般式 (I) のL-プロリン誘導体は、必要により塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等の有機酸との酸付加塩とすることができる。また、水和物等の溶媒和物としても存在する。

本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、

哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ラット等）に対して、優れたDPP-IVの阻害作用を有する。

したがって、本発明化合物（I）又はその薬理的に許容される塩は、DPP-IVの阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられる疾患（例えば、糖尿病、肥満等）等の予防・治療をはじめとするDPP-IVに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

また、本発明化合物（I）は、他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症剤又は降圧剤等と同時に同一対象に投与することができ、また、時間差において同一対象に投与することができる。ここにおいて糖尿病治療薬としては、インスリン感受性増強剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤あるいはビグアナイド剤等が挙げられる。糖尿病性合併症治療薬としては、アルドース還元酵素阻害剤が挙げられる。抗高脂血症剤としては、コレステロール合成酵素阻害剤であるスタチン系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物等が挙げられる。降圧剤としては、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはアンジオテンシンII拮抗剤等が挙げられる。本発明化合物を多剤と組み合わせて用いる場合、その配合比は、投与対象、投与対象の年齢及び体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、組合せ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物（I）及びその酸付加塩を前述の医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の形態で、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物（I）又はその薬理的に許容される塩を有効量配合する。

当該化合物（I）又はその薬理的に許容される塩の投与量は、投与ルート、対象疾患、患者の症状、体重あるいは年齢、用いる化合物によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01~1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05~500mg/kg体重/日を、一日1~数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 ^1H -NMRは特に明記しない限り300MHzで測定した。 ^1H -NMRのケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ(δ)値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s(シングレット)、d(ダブルレット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、quint(クインテット)、m(マルチプレット)、dd(ダブルレット オブ ダブルレッツ)、td(トリプレット オブ ダブルレッツ)、brs(ブロードシングレット)等と表した。薄層クロマトグラフィーはメルク社製、カラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製のシリカゲルを用いて行った。

また抽出における有機溶液の乾燥には、特に明記しない限り、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムを使用した。

参考例 1

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-ヒドロキシプロリン23.1gとイミダゾール30.0gをDMF300mLに溶解し、これにtert-ブチルジメチルシリルクロリド33.3gを加えた。室温で16時間攪拌した後、氷冷下で水(300mL)を徐々に加えた。10%クエン酸水溶液で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で3回、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによりN-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン27.4gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物27.4g及び(S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩10.4gのDMF250mLに溶解し、トリエチルアミン10.9mL、HOBT14.3g、及びEDCの塩酸塩18.0gを順次加え、室温下15時間攪拌した

。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 25.3 g を微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 25.3 g をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルリドの 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 60 mL を滴下し、室温下 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 20.6 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.25 - 1.45 (9 H, m), 1.50 - 1.64 (1 H, m), 1.95 - 2.30 (4 H, m), 2.98 - 3.13 (1 H, m), 3.30 - 3.67 (4 H, m), 4.13 - 4.26 (1 H, m), 4.30 - 4.42 (1 H, m), 4.77 - 4.88 (1 H, m), 5.16 (1 H, d, $J = 6.5$ Hz) .

参考例 2

(S) - 1 - ((2 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジンの合成

N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - t r a n s - 4 - ヒドロキシプロリン 68.4 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 39.2 g を DMF 350 mL に溶解し、トリエチルアミン 41.4 mL、HOBt 49.9 g、及び EDC の塩酸塩 62.5 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する結晶を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣と先に得られた結晶を合わせ、酢酸エチルで洗浄して表題化合物 60.7 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30–1.45 (9H, m), 1.54–2.38 (5H, m), 3.30–3.93 (5H, m), 4.49–4.89 (3H, m).

参考例 3

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジンの合成

(1) (S)-1-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例 2 の表題化合物) 60.7 g 及びトリエチルアミン 30.1 mL を DMF 300 mL に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 16 mL を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にエタノールを加え (S)-1-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 64.1 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 64.1 g 及びアジ化ナトリウム 11.8 g を DMF 250 mL に溶解し、85°C で 5 時間攪拌した。反応液を水に加え、析出する結晶を濾取することにより (S)-1-((2S, 4S)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 50.1 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 50.1 g をエタノール 500 mL に溶解し、5%パラジウム/硫酸バリウム 5.9 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取して表題化合物 45.5 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23–1.52 (10H, m), 1.60–2.47 (8H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 3.43–3.65 (3H, m), 4.25–4.40 (1H, m), 4.75–5.02 (1H, m).

参考例 4

(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-ヒドロキシプロリン24.5g及びトリエチルアミン15.4mLをジクロロメタン500mLに溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド8.1mLを加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をDMF250mLに溶解し、アジ化ナトリウム7.15gを加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(2S, 4R)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル18.4gを油状物として得た。

(2) 上記化合物18.3gをメタノール200mLに溶解し、5%パラジウム/炭素5.9gの存在下、1気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル16.6gを油状物として得た。

(3) 上記化合物3.32g、トリエチルアミン1.4mLをテトラヒドロフラン20mLに溶解し、2-クロロ-5-シアノピリジン1.0gを加えて80℃にて4時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸メチル1.2gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物0.94gをメタノール30mLに溶解し1mol/L水酸化ナトリウム水溶液3.0mLを加えて室温下15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物0.75gをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33-1.57 (9H, m)、2.14-2.

6.8 (2H, m), 3.27–3.55 (1H, m), 3.82–4.00 (1H, m), 4.33–4.57 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

参考例 5

(2S, 4S)–4–(2–ベンズオキサゾリル) アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) N–tert–ブトキシカルボニル–L–trans–4–ヒドロキシピロリン 20.7 g 及びトリエチルアミン 15.4 mL をジクロロメタン 400 mL に溶解し、これに氷冷下で p–トルエンスルホン酸クロリド 16.8 g を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(p–トルエンスルホンルオキシ)ピロリジン–2–カルボン酸メチル 11.7 g を得た。

(2) 上記化合物 11.7 g を DMF 100 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 1.95 g を加え、80℃で 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–アジド–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.99 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 7.99 g をメタノール 150 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 2 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.23 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.4 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2–クロロベンズオキサゾール 0.82 mL を加えて 60℃にて 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.49 g をアモルファスとして得た。

(5) 上記化合物 1.49 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水で抽出した。抽出液を酢酸エチルで洗浄後、5% クエン酸水溶液を加えることにより表題化合物 1.39 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28-1.50 (9H, m), 1.93-2.08 (1H, m), 2.53-2.75 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.77-4.33 (2H, m), 6.97-7.40 (4H, m), 8.06-8.16 (1H, m), 12.63 (1H, brs).

参考例 6

(2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル [参考例 4 (2) の生成物] 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2-クロロベンズオキサゾール 0.86 mL を加えて室温にて 48 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.48 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.31 g をメタノール 30 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.4 mL を加えて室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.11 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32–1.68 (9H, m), 2.20–2.80 (2H, m), 3.37–3.62 (1H, m), 3.88–4.10 (1H, m), 4.37–4.68 (2H, m), 7.01–7.43 (4H, m)

参考例 7

(2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) (2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル [参考例 5 (3) の生成物] 2.4 g、トリエチルアミン 2.0 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 1.1 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 1.63 g を白色固体して得た。

(2) 上記化合物 1.5 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.7 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.1 g をアモルファスとして得た。

参考例 8

(2S, 4R)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) 参考例 4 (2) の生成物 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 0.87 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–4–ベンゾイルアミ

ノー1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル2.4gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物2.4gをメタノール80mLに溶解し1mol/L水酸化ナトリウム水溶液8.2mLを加えて15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物1.9gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33–1.55 (9H, m), 2.12–2.75 (2H, m), 3.31–3.60 (1H, m), 3.84–4.00 (1H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 6.16–6.55 (4H, m), 7.38–7.80 (5H, m).

参考例9

3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン69.4g及びチアゾリジン29.4gをDMF300mLに溶解し、HOBt50.5g、及びEDCの塩酸塩63.3gを順次加え、室温下18時間攪拌した。反応液を濃縮後、濃縮物に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、表題化合物56.3gを無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41–1.45 (9H, m), 1.95–2.34 (2H, m), 2.62–3.25 (2H, m), 3.40–3.98 (4H, m), 4.40–4.90 (4H, m).

参考例10

3-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン (参考例9の表題

化合物) 56.3 g及びトリエチルアミン28.5 mLをジクロロメタン1.0 Lに溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド15.1 mLを加えた。氷冷下1時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン70.5 gを油状物として得た。

(2) 上記化合物70.5 g及びアジ化ナトリウム13.3 gをDMF500 mLに溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して3-((2S, 4S)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン39.5 gを白色固体として得た。

(3) 上記化合物26.7 gをエタノール270 mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒13.4 gの存在下、1気圧の水素下にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物24.5 gを黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40-1.45 (9H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 2.07 (2H, brs), 2.32-2.56 (1H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.25-3.58 (2H, m), 3.60-4.14 (3H, m), 4.31-4.80 (3H, m).

参考例11

3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン[参考例1(1)の生成物]5.55 g及びチアゾリジン1.4 mLのDMF55 mLに溶解し、トリエチルアミン2.24 mL、HOBt2.96 g及びEDCの塩酸塩3.70 gを順次加え、室温下13時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.41 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 3.36 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 9 mL を滴下し、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 2.44 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.25-1.45 (9H, m), 1.52-1.70 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 4.37-4.78 (3H, m), 5.18 (1H, brs).

参考例 12

3-[(S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

参考例 9 の表題化合物 55.4 g 及びトリエチルアミン 46 mL をジクロロメタン 350 mL に溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 52.4 g のジメチルスルホキシド 150 mL 溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 30.3 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 1.47 (9H, s), 2.45-2.57 (1H, m), 2.70-2.93 (1H, m), 2.97-3.22 (2H, m), 3.66-3.78 (0.6H, m), 3.80-4.10 (3H, m), 4.28-4.38 (0.4H, m), 4.45-5.08 (3H, m).

参考例 13

(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン ベンジルエステル 20.3 g 及びトリエチルアミン 17.6 mL をジクロロメタン 120 mL に溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 25.1 g のジメチルスルホキシド 60 mL 溶液を加えて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 9.76 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.50 g、インドリン 1.05 mL 及び酢酸 0.45 mL を 1, 2-ジクロロエタン 40 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.32 g を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.59 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.53 g をアセトン 50 mL に溶解し、二酸化マンガン 7.51 g を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.43 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.42 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 0.25 g の存在下、1気圧の水素下にて 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物 1.91 g を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.37-3.00 (2H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 4.05-4.25 (1H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.54

(1H, s), 7.13 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.18–7.28 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

参考例 14

1-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル) ピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 46.25 g 及びピロリジン 18 mL を DMF 200 mL に溶解し、HOBt 45.5 g 及び EDC の塩酸塩 46.0 g を順次加え、室温下 13 時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、1-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル) ピロリジン 59.3 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 59.3 g 及びトリエチルアミン 41 mL をジクロロメタン 350 mL に溶解し、これに氷冷下でピロリジン三酸化硫黄錯体 46.5 g のジメチルスルホキシド 100 mL 溶液を加えて 2 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 11.9 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.80–2.08 (4H, m), 2.42–2.53 (1H, m), 2.68–2.88 (1H, m), 3.35–3.58 (3H, m), 3.62–4.13 (3H, m), 4.85 (0.4H, d, $J=9.0$ Hz), 4.99 (0.6H, d, $J=8.7$ Hz).

参考例 15

3-((2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 13.6 g をジクロロメタン 250 mL に溶解し

、トリエチルアミン7 mLを加えた。反応液に氷冷下メタンスルホニルクロリド3.64 mLを加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分け取り、溶媒を減圧下で留去した。残渣をDMF 200 mLに溶解し、アジ化ナトリウム3.25 gを加え、85℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-((2S, 4R)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン9.9 gを得た。

(2) 上記化合物9.9 gをエタノール150 mLに溶解し、10%パラジウム／炭素10 gの存在下、1気圧の水素下室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより表題化合物10.1 gを黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (4.5 H, s), 1.38 (4.5 H, s), 1.42-1.52 (1 H, m), 2.05 (2 H, brs), 2.33-2.45 (1 H, m), 2.92-3.88 (7 H, m), 4.37-4.72 (3 H, m).

実施例 1

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン(参考例1の表題化合物) 544 mgをジクロロメタン18 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1.8 mLを加え、室温下18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣にエタノール及びジエチルエーテルを加え、析出した粉末を濾取して表題化合物350 mgを粉末状白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.68-2.85 (6 H, m), 3.10-3.30 (2 H, m), 3.44-3.70 (2 H, m), 4.30-4.60 (2 H, m), 4.78-5.09 (1 H, m), 5.35-5.50 (1 H,

m), 9.18 (2H, brs).

実施例 2

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・塩酸塩の合成

参考例 2 の表題化合物 309 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 2 mL に溶解し、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製することにより表題化合物 36 mg を粉末状白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.85-2.44 (6H, m), 3.05-3.72 (4H, m), 4.41-4.60 (2H, m), 4.78-5.16 (1H, m), 5.55-5.70 (1H, m).

実施例 3

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例 3 の表題化合物) 308 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 1.25 mL に溶解し、室温下 27 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、テトラヒドロフランを加えて析出した固体を濾取して表題化合物 214 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.85-2.35 (5H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.27-3.68 (4H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J=4.5, 7.8\text{ Hz}$), 8.81 (3H, brs).

実施例 4

(S)-1-((2S, 4S)-4-アニリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 6.18 g 及びトリエチルアミン 8.4 mL をジメチルスルホキシド 15 mL に溶解し、これにピリジン三酸化硫黄錯体 9.54 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - オキソ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 6 . 0 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1 . 5 g 、アニリン 0 . 4 3 m L をメタノール 2 5 m L に溶解し、モレキュラーシーブス 3 A 1 . 5 g の存在下、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0 . 3 1 5 g 及び酢酸 0 . 4 m L を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2 S , 4 S) - 4 - アニノー - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 0 . 7 4 g をアモルファスとして得た。

(3) 上記化合物 0 . 8 2 g をジクロロメタン 2 1 m L に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 . 1 m L を加え、室温下 1 5 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、H P L C で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0 . 2 4 6 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ 1 . 5 2 - 2 . 3 3 (5 H , m) , 2 . 8 7 - 3 . 2 2 (2 H , m) , 3 . 7 5 - 5 . 1 3 (8 H , m) , 6 . 5 0 - 6 . 6 7 (3 H , m) , 7 . 0 3 - 7 . 2 0 (2 H , m) , 8 . 9 1 (1 H , b r s) , 9 . 8 8 (1 H , b r s) .

実施例 5

(S) - 2 - シアノー - 1 - [(2 S , 4 S) - 4 - (4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0 . 9 2 4 g 、ジイソプロピルエチルアミン 1 . 7 m L 、4 - フルオロニトロベンゼン 0 . 5 3 m L を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 0 m L に溶解し、8 0 ° C にて 1 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 1. 1 4 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1. 1 3 g を酢酸エチル 3. 5 mL に溶解し、4 m o l / L 塩酸 - 酢酸エチル 3. 4 mL を加え、室温下 1 5 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0. 6 7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1. 7 4 - 2. 3 7 (6 H, m), 2. 9 0 - 3. 1 0 (1 H, m), 3. 2 7 - 3. 9 7 (3 H, m), 4. 3 7 - 4. 7 0 (2 H, m), 4. 8 0 - 5. 2 0 (1 H, m), 6. 9 0 - 7. 3 4 (2 H, m), 7. 8 8 - 8. 0 3 (2 H, m), 9. 0 9 (1 H, b r s), 10. 9 8 (1 H, b r s) .

実施例 6

(S) - 2 - シアノ - 1 - [(2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 9 2 4 m g、ジイソプロピルエチルアミン 1. 7 m L、4 - フルオロベンゾニトリル 6 0 6 m g を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 0 m L に溶解し、1 0 0 °C にて 1 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 2 - シアノ - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン 3 4 0 m g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 4 2 0 m g を酢酸エチル 1. 2 mL に溶解し、4 m o l / L 塩酸 - 酢酸エチル 1. 2 mL を加え、室温下 1 5 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 2 8 9 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1. 6 2 - 1. 8 0 (1 H, m), 1. 9 7 - 2. 3 3 (4 H, m), 2. 9 0 - 3. 2 4 (2 H, m); 3. 6 4 - 3. 9 6 (3 H, m), 4. 2 0 - 4. 6 3 (2 H, m), 4. 8 0 - 5. 1 3 (1 H,

m), 6.70 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.00 (1H, br s), 10.50 (1H, br s).

実施例 7

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、2-フルオロベンゾニトリル 0.54 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、100℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 177 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 115 mg を酢酸エチル 0.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.35 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 46 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.70-2.36 (6H, m), 2.93-3.74 (3H, m), 4.28-4.66 (2H, m), 4.81-5.15 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.4, 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.60 (2H, m).

実施例 8

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3,4-ジフルオロニトロベンゼン 0.55 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル

ルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.95 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.95 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.63 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.74 - 2.37 (6H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.27 - 3.97 (3H, m), 4.37 - 4.70 (2H, m), 4.80 - 5.20 (1H, m), 6.90 - 7.34 (2H, m), 7.88 - 8.03 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

実施例 9

(S) - 2 - シアノ - 1 - [(2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4 - ジフルオロベンゾニトリル 700 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、80 °C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 920 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 920 mg を酢酸エチル 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 756 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.67 - 2.35 (6H, m), 2.88 - 3.06 (1H, m), 3.22 - 3.73 (3H, m), 4.27 - 4.64

(2H, m), 4.86–5.13 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82–7.92 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J=12.0, 1.5 Hz), 8.98 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

実施例 10

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-ブromo-2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3-ブromo-6-フルオロベンゾニトリル 1000 mg を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ブromo-2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 904 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 900 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.8 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 501 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.70–2.34 (4H, m), 2.93–3.07 (1H, m), 3.42–3.65 (3H, m), 4.33–4.61 (2H, m), 4.82–5.10 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.96 (1H, brs), 10.02 (1H, brs).

実施例 11

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3,4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7

mL、3-フルオロフタロニトリル 0.73 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 1.05 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.04 g を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 3.0 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.794 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.62-1.79 (1H, m), 1.95-2.35 (3H, m), 2.90-3.28 (2H, m), 3.53-3.71 (2H, m), 4.23-4.64 (2H, m), 4.80-5.13 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.06 (1H, br s), 10.62 (1H, br s) .

実施例 12

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 0.78 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.94 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.93 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.73 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.58–1.80 (1H, m), 1.96–2.37 (3H, m), 2.92–3.22 (2H, m), 3.53–3.67 (2H, m), 4.22–4.60 (2H, m), 4.80–5.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.02 (1H, brs), 9.97 (1H, brs)。

実施例 13

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4, 5-トリフルオロベンゾニトリル 0.79 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 1.08 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.08 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.706 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72–2.33 (6H, m), 2.77–2.92 (1H, m), 3.20–3.70 (3H, m), 4.42–5.09 (3H, m), 6.38 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.51–7.70 (

2 H, m), 8.97 (1 H, brs), 10.73 (1 H, brs).

実施例 14

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.86 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン 1.09 g を N-メチル-2-ピロリドン 36 mL に溶解し、120℃にて 8 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.099 g を得た。

(2) 上記化合物 99 mg をジクロロメタン 2.2 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、HPLC で精製して表題化合物 3.2 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.80-2.40 (5 H, m), 2.80-2.98 (1 H, m), 3.30-3.65 (4 H, m), 4.40-4.78 (1 H, m), 4.80-4.89 (1 H, m), 4.90-5.10 (1 H, m), 6.58 (1 H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.73-6.89 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.33 (1 H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.84 (1 H, brs), 9.56 (1 H, brs).

実施例 15

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 928 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-3-ニトロピリジン 476 mg を N-メチル-2-ピロリ

ドン18 mLに溶解し、80℃にて3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン851 mgを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物851 mgをジクロロメタン20 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸2.0 mLを加え、室温下18時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、黄色粉末677 mgを得た。本粉末257 mgをHPLCで精製して表題化合物152 mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.89-2.37 (5H, m), 2.86-3.04 (1H, m), 3.38-3.65 (4H, m), 4.49-4.70 (1H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 5.00-5.22 (1H, m), 6.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.8$ Hz), 8.38-8.60 (3H, m), 9.03 (1H, brs), 9.73 (1H, brs).

実施例16

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.86 g、ジイソプロピルエチルアミン3.14 mL、2-クロロ-3-シアノピリジン0.831 gをN-メチル-2-ピロリドン36 mLに溶解し、100℃にて9時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン0.487 gを得た。

(2) 上記化合物0.464 gを酢酸エチル1.13 mLに溶解し、4 mol/

L塩酸-酢酸エチル 1.41 mLを加え、室温下3時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.370 gを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72–2.31 (5H, m), 2.81–2.98 (1H, m), 3.20–3.36 (1H, m), 3.40–3.69 (3H, m), 4.45–4.67 (1H, m), 4.75–5.11 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=7.5, 4.8\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=5.1, 1.8\text{ Hz}$), 8.88 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

実施例 17

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物 928 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL及び2-クロロ-4-シアノピリジン 416 mgをN-メチル-2-ピロリドン 18 mLに溶解し、120℃にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 134 mgを得た。

(2) 上記化合物 134 mgをジクロロメタン 3.3 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.3 mLを加え、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、淡褐色粉末 64 mgを得た。本粉末 64 mgをHPLCで精製して表題化合物 8 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.64–1.86 (1H, m), 1.86–2.37 (4H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.06–3.28 (1H, m), 3.42–3.69 (3H, m), 4.42–4.70 (2H,

m), 4.75–5.10 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.81 (1H, brs).

実施例 18

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(5–シアノ–2–ビリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg、トリエチルアミン 0.42 mL 及び 2–クロロ–5–シアノビリジン 210 mg を DMF 10 mL に溶解し、90℃にて 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(5–シアノ–2–ビリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 310 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 310 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸–酢酸エチル 2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 150 mg をアモルファスとして得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ 1.77–2.33 (2.81–3.23 (2H, m), 4.00–5.15 (6H, m), 6.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 9.91 (1H, brs).

実施例 19

(S)–1–[(2S, 4R)–4–(5–シアノ–2–ビリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(5–シアノ–2–ビリジル)アミノピロリジン–2–カルボン酸 (参考例 4 の表題化合物)

0.73 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.29 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.62 mL、HOBt 0.34 g、及び EDC の塩酸塩 0.42 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.58 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.57 g を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 4 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.181 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.93-2.68 (6H, m), 3.13-3.70 (4H, m), 4.58-5.10 (3H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, brs), 8.48 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.87 (1H, brs), 9.78 (1H, brs).

実施例 20

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 0.54 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、120°C にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.40 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.40 g をジクロロメタン 9 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.163 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68–2.32 (5H, m), 2.85–3.26 (2H, m), 4.38–5.12 (8H, m), 6.65 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

実施例 21

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.462 g、トリエチルアミン 0.42 mL 及び 2-クロロ-5-ニトロピリジン 0.24 g を DMF 6 mL に溶解し、100℃ にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.50 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.50 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 3 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.445 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69–2.37 (5H, m), 2.80–3.26 (2H, m), 3.47–3.76 (3H, m), 4.50–5.15 (3H, m), 6.67 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=9.3, 3.0\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.90–9.12 (2H, m), 10.65 (1H, brs).

実施例 22

(S) - 2 - シアノ - 1 - [(2 S , 4 S) - 4 - (3 , 5 - ジニトロ - 2 - ピリジル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物 0.928 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL、2 - クロロ - 3 , 5 - ジニトロピリジン 0.611 g を N - メチル - 2 - ピロリドン 18 mL に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2 S , 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (3 , 5 - ジニトロ - 2 - ピリジル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 1.21 g を黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.18 g をジクロロメタン 25 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.5 mL を加え、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した黄色粉末を濾取することにより表題化合物 1.12 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.68 - 2.33 (5H, m), 2.84 - 3.08 (1H, m), 3.32 - 3.68 (4H, m), 4.49 - 4.70 (1H, m), 4.76 - 4.90 (1H, m), 5.11 - 5.37 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.28 (1H, s), 9.84 (1H, brs).

実施例 23

(S) - 1 - [(2 S , 4 S) - 4 - (6 - クロロ - 3 - ピリダジニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物 928 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2 , 6 - ジクロロピリダジン 447 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 18 mL に溶解し、120℃にて5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1

— [(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロ-3-ピリダジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン 58 mg を得た。

(2) 上記化合物 57 mg を酢酸エチル 1.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.2 mL を加え、室温下 4 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 31 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.69-2.35 (5H, m), 2.88-3.01 (1H, m), 3.09-3.29 (1H, m), 3.50-3.70 (3H, m), 4.50-4.72 (2H, m), 4.76-5.15 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

実施例 24

(S) - 2-シアノ-1-[(2S, 4S) - 4-(2-ピリミジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.85 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2-クロロピリミジン 0.687 g を N-メチル-2-ピロリドン 30 mL に溶解し、100°C にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1-[(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン 0.950 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.833 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.69 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.626 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.70-2.35 (5H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.42-3.90

(3H, m), 4.49–4.73 (2H, m), 4.80–5.14 (1H, m), 6.74 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.67 (1H, brs), 8.38 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.89 (1H, brs), 10.37 (1H, brs).

実施例 25

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(4–トリフルオロメチル–2–ピリミジニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.85g、ジイソプロピルエチルアミン3.14mL及び2–クロロ–4–トリフルオロメチルピリミジン1.10gをN–メチル–2–ピロリドン30mLに溶解し、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(4–トリフルオロメチル–2–ピリミジニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン2.44gを得た。

(2) 上記化合物2.27gを酢酸エチル4.99mLに溶解し、4mol/L塩酸–酢酸エチル6.24mLを加え、室温下4時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物1.94gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.72–2.35 (5H, m), 2.78–2.99 (1H, m), 3.10–3.30 (1H, m), 3.36–3.88 (3H, m), 4.47–4.72 (2H, m), 4.79–5.13 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.20 (1H, brs), 8.69 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.94 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

実施例 26

(S)–1–[(2S, 4S)–4–(2–ベンズオキサゾリル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4S) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 5 の表題化合物) 1.04 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 0.40 g を DMF 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.84 mL、HOBt 0.51 g 及び EDC の塩酸塩 0.63 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.86 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.86 g を 4 mol/L 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.828 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.70 - 2.36 (5H, m), 2.87 - 3.50 (2H, m), 4.20 - 5.15 (3H, m), 7.00 - 7.49 (4H, m), 8.24 - 8.38 (1H, m), 8.97 (1H, brs), 10.26 (1H, brs).

実施例 27

(S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 6 の表題化合物) 1.0 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 0.38 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.81 mL、HOBt 0.49 g 及び EDC の塩酸塩 0.61 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリ

ジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.91 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.91 g を 4 mol/L 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.841 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.93 - 2.73 (6H, m), 3.30 - 3.94 (4H, m), 4.36 - 5.18 (3H, m), 6.96 - 7.50 (4H, m), 8.42 - 9.05 (2H, m), 10.17 (1H, brs)

実施例 28

(S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.54 g 及び 4 - クロロベンズアルデヒド 0.703 g をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.315 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 1.67 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.643 g を酢酸エチル 1.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.62 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.00 - 2.37 (5H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.52 - 3.73 (4H, m), 3.86 - 4.04 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.48 - 4.54 (1H, m), 4.80 - 5.17 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.6

6 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.07 (1H, brs), 10.20 (2H, brs), 10.72 (1H, brs).

実施例 29

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.54g及び4-ニトロベンズアルデヒド6.801gをメタノール15mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.315g及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.15gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物1.15gを酢酸エチル3mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.3mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.975gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.96-2.37 (5H, m), 2.93-3.07 (1H, m), 3.66-3.75 (3H, m), 3.93-4.10 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 4.80-5.17 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 9.10 (1H, brs), 10.10-11.30 (2H, m).

実施例 30

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924g及び4-フェノキシベンズアルデヒド0.594gをメタノール15mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液

にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.189 g 及び酢酸 0.2 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.99 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.99 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.95 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.16 (1H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 4.80-5.17 (1H, m), 6.94-7.22 (5H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.10 (1H, brs), 10.17 (2H, brs), 10.90 (1H, brs).

実施例 31

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及び 4-シアノベンズアルデヒド 589 mg をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 283 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 940 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 940 mg を酢酸エチル 3.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.8 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 655 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94–2.37 (6H, m), 2.89–3.09 (1H, m), 3.27–3.80 (3H, m), 3.90–4.10 (1H, m), 4.23–4.44 (2H, s), 4.53–4.69 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 7.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.18 (1H, brs), 10.60 (2H, brs).

実施例 32

(S)-1-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン [実施例 31 (1) の生成物] 1.04 g 及び 37% ホルムアルデヒド液 0.7 mL をアセトニトリル 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.240 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.71 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.70 g を酢酸エチル 2.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.0 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.548 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00–2.42 (5H, m), 2.59 (

3 H, s), 2.88–3.18 (1 H, m), 3.50–5.20 (9 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.26 (1 H, brs), 10.96 (1 H, brs), 12.42 (1 H, brs).

実施例 33

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-[N, N-ビス(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924 g、4-シアノベンジルブロミド1.27 g及びジイソプロピルエチルアミン1.6 mLをN-メチル-2-ピロリドン10 mLに溶解し、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N, N-ビス(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.11 gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物0.95 gを酢酸エチル2.2 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル2.2 mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.85 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.72–2.37 (5 H, m), 2.62–2.79 (1 H, m), 3.06–3.43 (2 H, m), 3.53–4.50 (8 H, m), 4.80–5.14 (1 H, m), 7.55 (4 H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (4 H, d, J=8.1 Hz), 8.90 (1 H, brs), 10.10 (1 H, brs).

実施例 34

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物928 mg及びニコチンアルデヒド321 mgをメ

タノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (3 - ピリジルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 591 mg を得た。

(2) 上記化合物 557 mg をジクロロメタン 14 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.4 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 704 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.70 - 2.40 (5H, m), 2.91 - 3.14 (1H, m), 3.29 - 3.73 (5H, m), 4.31 (2H, s), 4.52 - 4.70 (1H, m), 4.78 - 5.15 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=7.8, 5.0\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.68 (1H, dd, $J=4.9, 1.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$) .

実施例 35

(S) - 2 - シアノ - 1 - ((2S, 4S) - 4 - フェネチルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) ピロリジン・2 トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びフェニルアセトアルデヒド 0.18 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 94 mg 及び酢酸 0.1 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フェネチルアミノ - 2 -

ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 300 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 300 mg をジクロロメタン 7.3 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.73 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 150 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.85 - 2.38 (5H, m), 2.83 - 3.08 (3H, m), 3.15 - 3.74 (4H, m), 3.75 - 5.18 (5H, m), 7.17 - 7.40 (5H, m).

実施例 36

(S) - 2 - シアノ - 1 - ((2S, 4S) - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及びシクロヘキサノン 0.34 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 200 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 440 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 430 mg を酢酸エチル 1.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 338 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.01 - 1.47 (5H, m), 1.54 - 2.38 (10H, m), 2.88 - 3.07 (2H, m), 3.38 - 3.70 (4H, m), 3.95 - 4.13 (1H, m), 4.40 - 4.61 (1H, m), 4.80 - 5.14 (1H, m), 9.68 (1H, brs), 9.89 (1H, brs).

実施例 37

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及びアセトアルデヒド90%水溶液1.7mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム440mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン720mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物720mgを酢酸エチル2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.5mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物713mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.20-1.30 (6H, m), 1.94-2.36 (1H, m), 2.87-3.38 (6H, m), 3.52-4.18 (8H, m), 4.45-4.64 (1H, m), 4.82-4.90 (1H, m), 9.38 (1H, brs), 11.30 (1H, brs), 11.82 (1H, brs).

実施例 38

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(1-ピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及び50%グルタルアルデヒド水溶液0.8mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム630mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)

—1—tert—ブトキシカルボニル—4—(1—ピペリジノ)—2—ピロリジニルカルボニル]—2—シアノピロリジン 480 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 470 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 485 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30–1.50 (1H, m), 1.61–1.90 (5H, m), 1.99–2.32 (3H, m), 2.83–3.09 (2H, m), 3.31–3.80 (8H, m), 3.90–4.07 (1H, m), 4.40–4.62 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 9.27 (1H, brs), 11.10 (1H, brs), 11.64 (1H, brs).

実施例 39

(S)—2—シアノ—1—{(2S, 4S)—4—[N, N—ビス(エトキシカルボニルメチル)アミノ]—2—ピロリジニルカルボニル}ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、プロモ酢酸エチル 0.73 mL 及びジイソプロピルエチルアミン 1.6 mL を N—メチル—2—ピロリドン 10 mL に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)—1—{(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—[N, N—ビス(エトキシカルボニルメチル)アミノ]—2—ピロリジニルカルボニル}—2—シアノピロリジン 0.95 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.80 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.65 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.

5.7-1.74 (1H, m), 1.93-2.34 (4H, m), 2.96-3.42 (2H, m), 3.75-4.50 (12H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 8.80 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

実施例 40

(S)-1-((2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例 7 の表題化合物) 1.1 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.44 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.98 mL、HOBt 0.54 g 及び EDC の塩酸塩 0.67 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 1.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.91 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 541 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.63-2.36 (5H, m), 2.75-2.93 ((1H, m), 3.21-3.80 (4H, m), 4.51-5.13 (3H, m), 7.40-7.90 (2H, m), 8.52-9.00 (2H, m), 10.06 (1H, brs).

実施例 41

(S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例 8 の表題化合物) 1.6 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.63 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエ

チルアミン 1.32 mL、HOBt 0.79 g 及び EDC の塩酸塩 0.99 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 1.2 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.97 g を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.814 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.96-2.65 (6H, m), 3.23-3.71 (4H, m), 4.42-5.15 (3H, m), 7.51-7.97 (5H, m), 8.67-9.03 (2H, m), 9.92 (1H, brs).

実施例 42

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びトリエチルアミン 0.42 mL をジクロロメタン 30 mL に溶解し、氷冷下 4-クロロベンゾイルクロリド 0.19 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 617 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 610 mg をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 3.4 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 340 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.87-2.34 (5H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 3.20-3.75 (4H, m), 4.54-4.72

(2H, m), 4.85 (1H, dd, $J=7.8, 4.7$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.88 (1H, brs), 9.74 (1H, brs).

実施例 43

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg, 4-トリフルオロメチル安息香酸285mg及びトリエチルアミン0.42mLをDMF30mLに溶解し、氷冷下HOBt241mg及びEDCの塩酸塩302mgを順次加え、室温下22時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン640mgを無色油状物として得た。

(2) 上記化合物640mgをテトラヒドロフラン15mLに溶解し、4mol/L塩酸-1,4-ジオキササン3.3mLを加え、室温下24時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物をHPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物163mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.92-2.37 (5H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.24-3.65 (4H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.89 (1H, dd, $J=7.8, 4.7$), 7.90 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 9.0-10.0 (2H, m).

実施例 44

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg, 4-シアノ安息香酸221mg及びトリエチルアミン0.42mLをDMF30mLに溶解し、氷冷下HOBt241mg及びEDCの塩酸塩302mgを順次加え、室温下21時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン548mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物548mgをテトラヒドロフラン15mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン3.1mLを加え、室温下5日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物をHPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物177mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.93-2.36 (5H, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.26-3.68 (4H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 4.88 (1H, dd, $J=7.7, 4.8\text{ Hz}$), 8.00 (4H, s), 8.93 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 9.0-10.0 (2H, m).

実施例45

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg及びトリエチルアミン0.63mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩285mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン190mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 180 mg をジクロロメタン 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 96 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.86–2.36 (5H, m), 2.80–2.97 (1H, m), 3.24–3.68 (4H, m), 4.49–5.13 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=7.8$, 4.8 Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 9.03 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

実施例 46

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びトリエチルアミン 0.63 mL をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩 285 mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 670 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 650 mg をジクロロメタン 16 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 412 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.87–2.36 (5H, m), 2.79–2.96 (1H, m), 3.20–3.68 (4H, m), 4.48–5.15 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.70–9.13 (4H, m), 9.93 (1H, brs).

実施例 47

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-グリシルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物464mg及びN-メチルモルホリン0.16mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、-20℃でクロロギ酸イソブチル0.19mLを加え、30分間攪拌した後、-20℃でN-tert-ブトキシカルボニルグリシン463mg及びトリエチルアミン0.21mLのDMF 3mL溶液を加え、さらに室温にて20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより

(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン680mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物360mgを1, 4-ジオキサン1mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン4mLを加え、室温下4時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物262mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.7-2.3 (5H, m), 2.78 (1H, m), 3.5 (2H, m), 4.26-4.60 (2H, m), 4.84 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{ Hz}$), 8.24 (3H, brs), 8.7-9.1 (2H, m), 10.71 (1H, brs).

実施例 48

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(エトキシオキサリル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物464mg及びトリエチルアミン0.63mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、氷冷下クロログリオキシル酸エチル0.18mLを加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精

製することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (エトキシオキサリル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 615 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 492 mg をアセトニトリル 10 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温下 28 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 168 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.82-2.35 (5H, m), 2.82 (1H, m), 3.26 (1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{ Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{ Hz}$), 3.5 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.43-4.62 (2H, m), 4.85 (1H, dd, $J=7.8, 4.8\text{ Hz}$), 8.89 (1H, brs), 9.18 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.78 (1H, brs) .

実施例 49

(S) - 2 - シアノ - 1 - [(2 S, 4 S) - 4 - (4 - ピリジル) オキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 464 mg、4 - ヒドロキシピリジン 144 mg 及びトリフェニルホスフィン 393 mg をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ジアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 0.71 mL を加え、9 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより (S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - ピリジル) オキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 178 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 173 mg を酢酸エチル 1.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 0.6 mL を加え、室温下 5 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 159 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.73-2.42 (5H, m), 2.87-

3.03 (1H, m), 3.2–3.8 (4H, m), 4.66–4.87 (2H, m), 5.53–5.67 (m, 1H), 7.52 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.96 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).

実施例 50

(S)–1–[(2S, 4S)–4–(4–アミノベンゾイル) オキシ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 の表題化合物 619 mg 及びトリエチルアミン 0.84 mL をジクロロメタン 10 mL に溶解し、4–ニトロベンゾイルクロリド 557 mg 及び 4–ジメチルアミノピリジン 24 mg を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶することにより (S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(4–ニトロベンゾイル) オキシ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 800 mg を淡褐色結晶として得た。

(2) 上記化合物 600 mg を酢酸エチル 15 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 123 mg の存在下、1 気圧の水素下にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル–ヘキサンから結晶化することにより (S)–1–[(2S, 4S)–4–(4–アミノベンゾイル) オキシ–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 96 mg を白色結晶として得た。

(3) 上記化合物 518 mg を酢酸エチル 1.2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸–酢酸エチル 1.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した淡褐色固体を濾取することにより表題化合物 378 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97–2.38 (5H, m), 2.76–2.88 (1H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 4.63–4.76 (1H, m), 4.88 (1H, dd, $J=7.9, 5.3$ Hz), 5.42–

5.50 (m, 1H), 6.71 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.88 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

実施例 5 1

(S)-2-シアノー-1-((2S, 4S)-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 の表題化合物 619 mg 及びトリエチルアミン 0.84 mL をジクロロメタン 10 mL に溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩 534 mg 及び 4-ジメチルアミノピリジン 23 mg を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 731 mg を淡黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 414 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.25 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 524 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97-2.45 (5H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.45-3.85 (4H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 4.86 (1H, dd, J=7.9, 5.0 Hz), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.65 (1H, dd, J=8.0, 5.1 Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.88 (1H, dd, J=5.0, 1.6 Hz), 9.02 (1H, brs), 9.17 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.94 (1H, brs).

実施例 5 2

(S)-2-シアノー-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物752mg及びトリエチルアミン0.84mLをジクロロメタン10mLに溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩712mg及び4-ジメチルアミノピリジン40mgを加え、室温下22時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより(S)-1-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン576mgを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物414mgを酢酸エチル1.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.25mLを加え、室温下18時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物458mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97-2.47 (5H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, dd, $J=7.9, 5.3\text{ Hz}$), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.97 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.83 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.97 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)。

実施例53

3-(2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

3-(2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン(参考例10の表題化合物)400mgを酢酸エチル3.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.75mLを加え、室温下3時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール100mLに溶解し、活性炭0.4gを加えた。活性炭を濾過で除き、濾液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物28.8mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85–2.06 (1H, m), 2.71–2.93 (1H, m), 2.99–3.20 (2H, m), 3.40–3.98 (5H, m), 4.37–4.78 (3H, m), 8.86 (5H, brs).

実施例 54

3-[(2S, 4S) -4-(4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1810mg、ジイソプロピルエチルアミン 3.14mL 及び 4-フルオロベンゾニトリル 727mg を N-メチル-2-ピロリドン 18mL に溶解し、100℃にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 170mg を淡褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 170mg を酢酸エチル 0.42mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.53mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 69.3mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.64–1.80 (1H, m), 2.84–3.20 (4H, m), 3.45–3.96 (3H, m), 4.15–4.34 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85–7.01 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 9.45 (2H, brs).

実施例 55

3-[(2S, 4S) -4-(4-ニトロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57mL 及び 4-フルオロニトロベンゼン 423mg を N-メチル-2-ピロリドン 9mL に溶解し、80℃にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 919 mg を黄色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 795 mg を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 647 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.68-1.87 (1H, m), 2.88-3.30 (4H, m), 3.48-3.98 (3H, m), 4.24-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.40-7.56 (1H, m), 8.04 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.51 (2H, brs)。

実施例 56

3-[(2S, 4S)-4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 4-フルオロフェニルメチルスルホン 523 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、100℃にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 27 mg を得た。

(2) 上記化合物 27 mg を酢酸エチル 0.2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 19.4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.65-1.82 (1H, m), 2.89-

3. 23 (7H, m), 3. 49-3. 98 (3H, m), 4. 18-4. 78 (4H, m), 6. 74 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 80-6. 92 (1H, m), 6. 63 (2H, d, J=9. 0Hz), 9. 30 (2H, brs).

実施例 57

3-[(2S, 4S)-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1810mg、ジイソプロピルエチルアミン3. 14mL及び2-フルオロベンゾニトリル727mgをN-メチル-2-ピロリドン18mLに溶解し、80℃にて32時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン88mgを得た。

(2) 上記化合物88mgを酢酸エチル0. 4mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0. 3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物25mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1. 74-1. 95 (1H, m), 2. 85-3. 16 (3H, m), 3. 30-3. 92 (4H, m), 4. 27-4. 79 (4H, m), 6. 15-6. 27 (1H, m), 6. 77 (1H, t, J=7. 5Hz), 6. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 38-7. 59 (2H, m), 8. 90 (1H, brs), 10. 80 (1H, brs).

実施例 58

3-[(2S, 4S)-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1. 57mL及び2-クロロ-5-シアノピリジン416mgをN-メチル-2-ピロ

リドン 9 mL に溶解し、80 °C にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 807 mg を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 711 mg を酢酸エチル 1.76 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.20 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 709 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74-1.94 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 2.97-3.26 (3H, m), 3.40-3.77 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.08 (1H, br s), 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.86 (1H, br s), 10.37 (1H, br s).

実施例 59

3-[(2S, 4S)-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 4-フルオロフタロニトリル 0.438 g を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.08 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.924 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.70 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固

体を濾取することにより表題化合物 0.782 g を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.66–1.84 (1H, m), 2.90–3.27 (4H, m), 3.49–3.95 (3H, m), 4.20–4.40 (1H, m), 4.40–5.79 (3H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.52–7.67 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

実施例 60

3-[(2S, 4S) -4-(3-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 0.467 g を N -メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80°C にて 8 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 0.630 g を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.630 g を酢酸エチル 2.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.80 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.465 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65–1.81 (1H, m), 2.84–2.99 (1H, m), 2.99–3.22 (3H, m), 3.48–3.95 (3H, m), 4.16–4.37 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.30–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.60 (2H, br s).

実施例 61

3-[(2S, 4S) -4-(2-ベンズオキサゾリル) アミノ-2-ピロリジ

ニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL及び2-クロロベンズオキサゾール461mgをN-メチル-2-ピロリドン9mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン975mgを白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物862mgを酢酸エチル4.1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.6mLを加え、室温下8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物656mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94-2.13 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.31-4.00 (4H, m), 4.40-4.82 (4H, m), 7.07 (1H, td, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, td, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.61 (1H, brs), 8.89 (1H brs), 10.59 (1H, brs).

実施例62

3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及びベンズアルデヒド318mgをメタノール16mLに溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム189mg及び酢酸数滴を加えて、6時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-1

—tert—ブトキシカルボニル—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 742 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 742 mg を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 540 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.10–2.32 (1H, m), 2.86–3.20 (3H, m), 3.49–4.03 (5H, m), 4.21 (2H, s), 4.39–4.80 (3H, m), 7.31–7.52 (3H, m), 7.52–7.72 (2H, m), 10.17 (4H, brs).

実施例 63

3—[(2S, 4S)—4—(4—シアノフェニルメチル)アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg 及び 4—シアノベンズアルデヒド 393 mg をメタノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、18 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3—[(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—(4—シアノフェニルメチル)アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 389 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 389 mg を酢酸エチル 0.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 1.2 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 286 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.06–2.34 (1H, m), 2.85–3.01 (1H, m), 3.01–3.20 (2H, m), 3.50–4.06 (5H, m), 4.30 (2H, s), 4.41–4.79 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),

9.05 (1H, brs), 10.30 (3H, brs).

実施例 64

3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 63 (1) の生成物] 1.35 g 及び 37%ホルムアルデヒド液 0.788 mL をアセトニトリル 20 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.305 g 及び酢酸数滴を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.953 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.818 g を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.683 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.20-2.48 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.80-3.20 (3H, m), 3.57-4.17 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.88 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.12 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

実施例 65

3-[(2S, 4R)-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-ヒドロキシプロリ

ン 5.67 g をジメチルスルホキシド 70 mL に溶解し、室温にて *tert*-ブトキシカリウム 6.88 g をゆつくり加え、1.5 時間攪拌した。この溶液に 4-クロロ-7-メトキシ-2-フェニルキノリン 7.28 g をゆつくり加え、17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗浄した。水層を 1 mol/L 塩酸で pH 4 とし、析出物を濾取することにより (2S, 4R)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジン-2-カルボン酸 8.00 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546 mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[(2S, 4R)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン 568 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 521 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40-2.50 (1H, m), 2.96-3.12 (3H, m), 3.68-3.97 (4H, m), 3.99 (3H, s), 4.48-4.94 (3H, m), 4.98 (1H, brs), 7.43 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69-7.70 (4H, m), 7.91 (1H, brs), 8.26 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 8.57 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

実施例 66

3-((2S, 4S)-4-ベンゾイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 643 mg 及び塩化ベンゾイル 0.44 mL を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-4-ベンゾイルオキシ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン 515 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 413 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.3 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 315 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.83–1.93 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J=12.8, 4.2$ Hz), 2.99 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.08 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.19 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 3.57–3.77 (1.5 H, m), 3.83–3.98 (1.5 H, m), 4.42 (0.5 H, d, $J=9.5$ Hz), 4.48–4.58 (1H, m), 4.72 (0.5 H, d, $J=9.5$ Hz), 5.28–5.36 (1H, m), 7.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=7.4$ Hz).

実施例 67

3-[(2S, 4S) -4-(4-シアノベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 445 mg 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 371 mg を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 519 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 386 mg を用い、実施例 66 (2) と同様の手法により表題化合物 280 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.88–1.97 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J=12.9, 4.0$ Hz), 2.99 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.09 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.23 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 3.57–3.76 (1.5

H, m), 3.84–3.99 (1.5 H, m), 4.42 (0.5 H, d, J = 9.5 Hz), 4.48–4.57 (1 H, m), 4.72 (0.5 H, d, J = 9.5 Hz), 5.33–5.38 (1 H, m), 8.01 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2 H, d, J = 8.3 Hz).

実施例 68

3-((2S, 4S)-4-アニロ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 501 mg、アニリン 0.20 mL 及び酢酸 0.10 mL をメタノール 10 mL に溶解し、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 145 mg を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより 3-((2S, 4S)-4-アニロ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 156 mg を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 142 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 89 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.64–1.78 (1 H, m), 2.84–2.97 (1 H, m), 3.00–3.19 (3 H, m), 3.43–3.55 (1 H, m), 3.60–4.20 (5 H, m), 4.41–4.76 (3 H, m), 6.56–6.67 (3 H, m), 7.13 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 8.79 (1 H, brs), 10.29 (1 H, brs).

実施例 69

3-[(2S, 4S)-4-(4-アミノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

実施例 55 の表題化合物 200 mg をエタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L

L塩酸-1, 4-ジオキサソ 0.28 mL及び10%パラジウム/炭素100 mgを加え、1気圧の水素下室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して表題化合物13 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.58-1.80 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 4.08-4.25 (1H, m), 4.39-4.79 (3H, m), 6.67 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.81 (1H, brs), 10.00 (3H, brs), 10.25 (1H, brs).

実施例70

3-[(2S, 4S)-4-(p-アニシジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450 mg、p-アニシジン222 mg及び酢酸0.09 mLを1, 2-ジクロロエタン8 mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム636 mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(p-アニシジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン515 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物448 mgを酢酸エチル10 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル1.4 mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物223 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.77-1.90 (1H, m), 2.77-2.89 (1H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.20-4.20 (1H, m), 3.60-4.20 (6H, m), 4.40-4.72 (3H, m), 6.87 (4H, s), 8.84 (1H, brs), 10.33 (1H

, b r s) .

実施例 7 1

3-[(2 S, 4 S) -4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び p-クロロアニリン 230 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 415 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 412 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 297 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.63-1.78 (1H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m); 3.5-3.92 (3H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.40-4.73 (3H, m), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.86 (1H, b r s), 10.23 (1H, b r s) .

実施例 7 2

3-[(2 S, 4 S) -4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 467 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80℃にて8時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 460 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 395 mg を酢酸エチル 1.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.13 mL を加え、室温下4時間攪拌した。析出した固体を濾

取することにより表題化合物 177mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.80–1.99 (1H, m), 2.82–3.17 (3H, m), 3.25–3.94 (4H, m), 4.36–4.54 (2H, m), 4.54–4.80 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.82 (d, $J=1.8\text{ Hz}$).

実施例 73

3-[(2S, 4S) -4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450mg 及び 3-クロロ-4-メトキシアニリン 284mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 569mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 561mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 429mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.62–1.76 (1H, m), 2.82–2.95 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.5–3.92 (6H, m), 4.07–4.18 (1H, m), 4.40–4.73 (3H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.80 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

実施例 74

3-[(2S, 4S) -4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450mg 及び 3, 4-メチレンジオキシアニリン 249mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-メチレンジオキシフェ

ニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 553 mg を淡赤褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 549 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 457 mg を淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.72-1.85 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 3.60-3.95 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.42-4.75 (3H, m), 5.92 (2H, s), 6.25-6.32 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.76-6.83 (1H, m), 8.89 (1H, brs), 10.36 (1H, brs).

実施例 75

3-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 545 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80°C にて 18 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 143 mg を得た。

(2) 上記化合物 143 mg を酢酸エチル 0.64 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.32 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 65 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.71-1.93 (1H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.34-3.99 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.68 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.83 (1

H, brs), 8.35 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.91 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

実施例 76

3-[(2S, 4S)-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 5 g をクロロホルム 150 mL に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 14.3 g を加え、60°C にて 30 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 1-オキシド 0.64 g を得た。

(2) 上記化合物 610 mg をアセトニトリル 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.861 mL 及びトリメチルシリルシアニド 1.16 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 6-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボニトリル 401 mg を赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物 381 mg、参考例 10 の表題化合物 556 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.96 mL を *N*-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 509 mg を無色透明油状物として得た。

(4) 上記化合物 481 mg を酢酸エチル 2.04 mL に溶解し、4 mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.02 mL を加え、室温下 8 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して表題化合物 272 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.71–1.95 (1H, m), 2.77–2.98 (1H, m), 2.99–3.27 (3H, m), 3.48–3.99 (3H, m), 4.40–4.80 (4H, m), 6.96 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.40 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.55 (1H, br s).

実施例 77

3-[(2S, 4S)-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロピリジン-5-カルボニトリル 7.01 g をアセトニトリル 70 mL に溶解し、過酸化水素尿素 10 g を加えた。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸無水物を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-5-シアノピリジン 1-オキシド 0.779 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 779 mg を用い、実施例 76 (2) と同様の手法により 6-クロロ-2, 3-ジシアノピリジン 198 mg を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 196 mg 及び参考例 10 の表題化合物 361 mg を用い、実施例 76 (3) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 338 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 338 mg を酢酸エチル 1.58 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.79 mL を加え、室温下 6 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 178 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.71–1.98 (1H, m), 2.80–

3.00 (1H, m), 3.00–3.24 (3H, m), 3.49–4.00 (3H, m), 4.39–4.90 (3H, m), 6.94 (1H, d; $J=9.0$ Hz), 7.97 (1H, d; $J=8.7$ Hz), 8.70 (1H, brs), 9.55 (2H, brs).

実施例 78

3-[(2S, 4S) -4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物3.62g及び3-シアノベンズアルデヒド1.57gを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン2.01gを得た。

(2) 上記化合物313mgを酢酸エチル1.50mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.94mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.09–2.30 (1H, m), 2.87–3.01 (1H, m), 3.07 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.15 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 3.50–4.05 (5H, m), 4.27 (2H, s), 4.40–4.78 (3H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.84–8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 10.28 (3H, brs).

実施例 79

3-[(2S, 4S) -4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1.81g及び4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド1.05gを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン1.69gを得た。

(2) 上記化合物 488 mg を酢酸エチル 2.12 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.33 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 375 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10–2.32 (1H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 2.50 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.51 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 3.50–4.02 (5H, m), 4.32 (2H, s), 4.41–4.80 (3H, m), 7.78–7.92 (4H, m), 10.35 (3H, brs).

実施例 80

3-[(2S, 4S)-4-[ビス(4-シアノフェニルメチル)]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、4-シアノベンジルブロミド 1.29 g 及びジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[ビス(4-シアノフェニルメチル)]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.27 g を得た。

(2) 上記化合物 1.13 g を酢酸エチル 4.24 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 444 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.81–1.94 (1H, m), 2.57–2.79 (1H, m), 3.00–3.95 (11H, m), 4.39–4.75 (3H, m), 7.55 (4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.79 (4H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.78 (1H, brs), 10.19 (1H, brs)

実施例 81

3-[(2S, 4S) -4-(4-イミダゾリルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及び4-イミダゾールカルボキシアルデヒド288mgを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-イミダゾリルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン221mgを得た。

(2) 上記化合物221mgを酢酸エチル1.16mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.72mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物7.7mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.04-2.26 (1H, m), 2.88-4.10 (8H, m), 4.25-4.80 (5H, m), 7.82 (1H, s), 9.07 (1H, s).

実施例82

3-{ (2S, 4S) -4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン [実施例58(1)の生成物] 305mgをDMF 10mLに溶解し、氷冷下にてtert-ブトキシカリウム93mgを加えて10分攪拌した後、ベンジルブロミド94 μ lを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に10%クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{ (2S, 4S) -4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン202mgを

淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 196 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 112 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.91–1.99 (1H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 3.00–3.11 (2H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.41–3.48 (1H, m), 3.58–3.90 (2H, m), 4.41–4.47 (1H, m), 4.58–4.81 (4H, m), 5.43–5.48 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.17–7.38 (5H, m), 7.88 (1H, dd, $J=9.0, 2.1$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.84 (1H, brs), 10.21 (1H, brs).

実施例 83

3-[(2S, 4S) -4-(1-インドリル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 13 の表題化合物 950 mg 及びチアゾリジン 0.27 mL を DMF 20 mL に溶解し、HOBt 666 mg 及び EDC の塩酸塩 666 mg を順次加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 978 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 665 mg を用い、実施例 68 (2) と同様の手法により表題化合物 486 mg を赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.14–2.28 (1H, m), 2.98–3.18 (4H, m), 3.4–3.97 (3H, m), 4.43–4.87 (3H, m), 5.38–5.55 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J=3$

. 3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.48-7.63 (3H, m), 9.25 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

実施例 84

3-[(2S, 4S)-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及びインドリン 0.27 mL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 460 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 436 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 373 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.83-1.97 (1H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.04 (1H, t, J=7.0 Hz), 3.12 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.20-3.95 (6H, m), 4.40-4.78 (4H, m), 6.55-6.68 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 8.84 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

実施例 85

1-[(2S, 4S)-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 14 の表題化合物 565 mg 及びインドリン 0.27 mL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン 653 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 648 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 491 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.75-1.97 (5H, m), 2.60

−2.72 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.218
−3.60 (8H, m), 4.40−4.55 (2H, m), 6.56−6.6
7 (2H, m), 6.98−7.09 (2H, m), 8.75 (1H, brs)
, 10.41 (1H, brs).

実施例 86

3-[(2S, 4S)-4-(5-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジ
ニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 5-ニトロインドリン 295 mg
を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ter
rt-ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロ
リジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 153 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 153 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題
化合物 116 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.92−2.06 (1H, m), 2.67
−2.80 (1H, m), 3.00−3.17 (4H, m), 3.27−3.
94 (6H, m), 4.42−4.78 (4H, m), 6.62 (1H, d, J
=8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.04 (1H, d
d, J=8.9, 2.3 Hz), 9.1 (1H, brs), 10.2 (1H, b
rs).

実施例 87

3-[(2S, 4S)-4-(6-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジ
ニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 6-ニトロインドリン 296 mg
を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ter
rt-ブトキシカルボニル-4-(6-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロ
リジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 188 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 188 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題
化合物 80 mg を赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.84–2.00 (1H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 3.00–3.17 (4H, m), 3.22–3.92 (6H, m), 4.41–4.77 (4H, m), 7.22–7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J=7.9, 1.9\text{ Hz}$), 8.94 (1H, brs), 10.12 (1H, brs).

実施例 88

3-[(2S, 4S) -4-(5-メトキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物751mg及び5-メトキシインドリン410mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-メトキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン1010mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物326mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物262mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.12 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.17–3.52 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.66–4.08 (6H, m), 4.28–4.77 (4H, m), 6.54 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.83 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

実施例 89

3-[(2S, 4S) -4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物872mg及び5-ヒドロキシインドリン390mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-

tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 538 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 163 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.12 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.24-3.95 (6H, m), 4.27-4.76 (4H, m), 6.51-6.68 (3H, m), 8.96 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

実施例 90

3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン[実施例 89 (1) の生成物] 174 mg 及び塩化アセチル 50 μL を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 136 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 136 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 77 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.83-1.96 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.89 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.05 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.12 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.18-3.53 (4H, m), 3.61-3.93 (2H, m), 4.36-4.77 (4H, m), 6.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$), $8.91 (1\text{H}, \text{brs})$, $10.19 (1\text{H}, \text{brs})$.

実施例 91

3-[(2S, 4S)-4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 89 (1) の生成物 199 mg 及び塩化ベンゾイル $83 \mu\text{L}$ を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 173 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 173 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 116 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ $1.84-1.98 (1\text{H}, \text{m})$, $2.66-2.78 (1\text{H}, \text{m})$, $2.93 (2\text{H}, \text{t}, J=8.3 \text{ Hz})$, $3.05 (1\text{H}, \text{t}, J=6.7 \text{ Hz})$, $3.13 (1\text{H}, \text{t}, J=6.2 \text{ Hz})$, $3.23-3.56 (4\text{H}, \text{m})$, $3.6-3.95 (2\text{H}, \text{m})$, $4.42-4.78 (4\text{H}, \text{m})$, $6.62 (1\text{H}, \text{d}, J=8.4 \text{ Hz})$, $6.93 (1\text{H}, \text{dd}, J=8.4, 2.2 \text{ Hz})$, $6.99 (1\text{H}, \text{d}, J=2.2 \text{ Hz})$, $7.60 (2\text{H}, \text{t}, J=7.5 \text{ Hz})$, $7.74 (1\text{H}, \text{t}, J=7.5 \text{ Hz})$, $8.10 (2\text{H}, \text{d}, J=7.5 \text{ Hz})$, $8.93 (1\text{H}, \text{brs})$, $10.37 (1\text{H}, \text{brs})$.

実施例 92

3-[(2S, 4S)-4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成。

(1) 参考例 12 の表題化合物 496 mg 及び 5-フルオロインドリン 200 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 492 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 487 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 357 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.88 (2H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.11 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.35–4.78 (4H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.8, 4.3\text{ Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$), 8.90 (1H, brs), 10.44 (1H, brs).

実施例 93

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 665 mg 及び 5-クロロインドリン 340 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 393 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 389 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.81–1.95 (1H, m), 2.62–2.74 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.12 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.38–4.77 (4H, m), 6.57 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.03–7.11 (2H, m), 8.86 (1H, brs), 10.38 (1H, brs).

実施例 94

3-[(2S, 4S)-4-(5-ブロモ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物0.901g及び5-ブロモインドリン0.713gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-4-(5-ブロモ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン1.31gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物340mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物251mgを淡赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.82-1.96 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.91 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.12 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.18-3.54 (4H, m), 3.62-3.93 (2H, m), 4.37-4.77 (4H, m), 6.53 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15-7.24 (2H, m), 8.91 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

実施例95

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン0.23mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン100mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物100mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物60mgを淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.76-1.97 (3H, m), 2.59-2.73 (3H, m), 3.02-3.5 (6H, m), 3.62-3.94 (2H, m), 4.42-4.86 (4H, m), 6.57 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.97-7.07 (1H, m), 8.84 (1H, brs),

10.04 (1H, brs).

実施例 96

3-[(2S, 4S)-4-(2-イソインドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1.49gをDMF 50mLに溶解し、炭酸カリウム2.04g及び α, α' -ジブromo-o-キシレン1.37gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-イソインドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン1.26gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物910mgを用い、実施例1と同様の手法により表題化合物730mgを褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.05-2.14 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.42-4.02 (5H, m), 4.44-4.75 (7H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例 97

3-[(2S, 4S)-4-(N-メチルアニリノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及びN-メチルアニリン0.22mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(N-メチルアニリノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン274mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物216mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物149mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.83-1.98 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.05 (1H, t, J=6

. 9 Hz), 3.11 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.62-4.0 (4H, m), 4.43-4.82 (4H, m), 6.85 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.89 (1H, brs), 10.44 (1H, brs).

実施例 98

3-[(2S, 4S)-4-[N-(5-シアノ-2-ピリジル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 313 mg 及びヨウ化メチル 53 μ L を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(5-シアノ-2-ピリジル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 200 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 198 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 165 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.91-1.99 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.00-3.13 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.65-3.93 (2H, m), 4.45-4.77 (3H, m), 5.51-5.57 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.93 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

実施例 99

3-[(2S, 4S)-4-[N-(3-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-

シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 78 (1) の生成物] 313mg を用い、実施例 64 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(3-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 598mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 571mg を酢酸エチル 2.65mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.66mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 377mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20-2.42 (1H, m), 2.57 (3H, brs), 2.80-3.20 (3H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.68 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.88-8.05 (2H, m), 8.14 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 10.70 (1H, brs).

実施例 100

3- {(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 833mg 及びアセトンを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 818mg を得た。

(2) 上記化合物 792mg を酢酸エチル 3.47mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.16mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 637mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90-1.60 (6H, m), 1.95-2.45 (1H, m), 2.65-3.20 (3H, m), 3.40-4.90 (11H, m), 7.50-8.30 (4H, m).

実施例 101

3- { (2S, 4S) - 4 - [N-ブチル-N- (4-シアノフェニルメチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物833mg及びn-ブチルアルデヒド216mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4- [N-ブチル-N- (4-シアノフェニルメチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン837mgを得た。

(2) 上記化合物830mgを酢酸エチル3.51mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.20mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物607mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.80 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.18 (2H, quint, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.30-1.90 (2H, m), 2.10-2.50 (1H, m), 2.60-3.24 (5H, m), 3.54-4.87 (9H, m), 7.60-8.20 (4H, m).

実施例102

3- { (2S, 4S) - 4 - [N- (4-シアノフェニルメチル) - N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物1.67gをN-メチル-2-ピロリドン12mLに溶解し、2-ブロモエタノール1.42mL及びジイソプルピルエチルアミン2.09mLを加え、80℃にて2日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4- [N- (4-シアノフェニルメチル) - N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン0.480gを得た。

(2) 上記化合物480mgを酢酸エチル2.08mLに溶解し、4mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.04 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 351 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85–1.97 (1H, m), 2.02–2.33 (2H, m), 2.70–4.80 (14H, m), 7.60–8.00 (4H, m), 9.00 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

実施例 103

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルボキシメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 461 mg 及びプロモ酢酸 tert-ブチル 202 μL を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 344 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 340 mg を用い、実施例 1 と同様の手法により合成し、HPLC にて精製することにより表題化合物 118 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93–1.98 (1H, m), 2.66–2.69 (1H, m), 3.04–3.12 (2H, m), 3.27–3.31 (1H, m), 3.40–3.45 (1H, m), 3.62–3.87 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.44–4.71 (3H, m), 5.23 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=7.3, 2.3\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$).

実施例 104

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g を N-メチル-2-ピロリドン 6

mLに溶解し、プロモ酢酸エチル0.333mL及びジイソプロピルエチルアミン1.05mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01gを油状物として得た。

(2) 上記化合物976mgを酢酸エチル3.88mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.43mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物630mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.18-(3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.75 (1H, m), 2.94-3.22 (3H, m), 3.25-4.00 (8H, m), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.34-4.78 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.80 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

実施例105

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロボキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及びプロモ酢酸イソプロピル0.259mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロボキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.967gを油状物として得た。

(2) 上記化合物966mgを酢酸エチル3.74mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.87mLを加え、室温にて8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物641mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.65–1.84 (1H, m), 2.55–2.74 (1H, m), 2.95–3.16 (3H, m), 3.22–3.47 (3H, m), 3.50–3.98 (5H, m), 4.39–4.80 (3H, m), 4.91 (1H, quint, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, brs) 10.25 (1H, brs)

実施例 106

3- { (2S, 4S) -4-[N-(ベンジルオキシカルボニルメチル) -N-(4-シアノフェニルメチル) アミノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g 及びプロモ酢酸ベンジル 0.317 mL を用い、実施例 104 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -4-[N-(ベンジルオキシカルボニルメチル) -N-(4-シアノフェニルメチル) アミノ] -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 0.992 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 992 mg を酢酸エチル 3.51 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.76 mL を加え、室温にて 8 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.67–1.85 (1H, m), 2.53–2.71 (1H, m), 2.94–3.20 (3H, m), 3.20–4.00 (8H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.29–7.45 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

実施例 107

3- { (2S, 4S) -4-[N-(カルボキシメチル) -N-(4-シアノフェニルメチル) アミノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン

ン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及びプロモ酢酸tert-ブチル0.443mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.990gを得た。

(2) 上記化合物881mgを酢酸エチル3.06mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル6.91mLを加え、室温にて3日間攪拌した。析出した固体をHPLCで精製することにより表題化合物141mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.65-1.84 (1H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.22-4.00 (8H, m), 4.37-4.72 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.77 (1H, brs), 9.63 (1H, brs).

実施例108

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-カルバモイルフェニルメチル)-N-(カルボキシメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例107(2)のHPLC精製時に表題化合物41mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.79 (1H, m), 2.90-4.20 (11H, m), 4.36-4.74 (3H, m), 7.34 (1H, brs), 7.56 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, brs), 8.80 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

実施例109

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

ジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及び2-プロモアセタミド0.276mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.599gを得た。

(2) 上記化合物599mgを酢酸エチル2.53mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.27mLを加え、室温にて6時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物416mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.76-1.99 (1H, m), 2.62-2.83 (1H, m), 2.90-4.10 (11H, m), 4.25-4.80 (3H, m), 7.22 (1H, brs), 7.44 (1H, brs), 7.64 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.82 (1H, brs), 10.35 (1H, brs).

実施例110

3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例10の表題化合物499mg及びベンゾイルクロリド202 μL を用い、参考例7と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン652mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物648mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物250mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.81 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.91-3.09 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.34-4.70 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, brs).

実施例 111

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 543mg 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 313mg を用い、参考例 7 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 804mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 798mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 513mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.01-2.06 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.65-3.94 (2H, m), 4.45-4.75 (4H, m), 7.98-8.06 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.07-9.12 (1H, m), 10.49 (1H, brs).

実施例 112

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 495mg 及び 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 300mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 340mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 338mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 272mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.88-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.47-3.94 (3H, m), 4.44-4.75 (4H, m), 7.80-7.84 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 9

. 09-9.12 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

実施例 113

3-[(2S, 4S)-4-(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物440mg及び2,4-ジクロロ安息香酸254mgを用い、参考例9と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン356mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物356mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物211mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.86-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.47-3.95 (3H, m), 4.43-4.75 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 9.70 (2H, brs).

実施例 114

3-{(2S, 4S)-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物370mg及び3-ニトロフェニル酢酸201mgを用い、参考例9と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン516mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物515mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物427mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.86-1.93 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 3.04-3.14 (3H, m), 3.

4.0–3.44 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.63–3.89 (2H, m), 4.36–4.70 (4H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.65–8.68 (1H, m).

実施例 115

3-[(2S, 4S)-4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 化合物 338 mg 及び 3-トリフルオロメチル桂皮酸クロリド 201 μ L を用い、参考例 7 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 274 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 270 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 230 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.78–1.88 (1H, m), 2.79–2.87 (1H, m), 3.04–3.22 (3H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.64–3.94 (2H, m), 4.46–4.75 (4H, m), 6.76 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.64–7.76 (2H, m), 7.89–8.03 (2H, m), 8.70–8.75 (1H, m), 9.60 (2H, brs).

実施例 116

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.418 mL 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 0.331 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[[N-(4-cyanobenzoyl)-N-(4-cyanophenyl)methyl]amino]-2-pyridinylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine 0.956 g を得た。

(2) 上記化合物 514 mg を酢酸エチル 1.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.18 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 320 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.62-2.39 (1H, m), 2.45-2.82 (1H, m), 2.90-3.25 (2H, m), 3.30-3.95 (4H, m), 4.25-5.00 (6H, m), 7.30-8.20 (8H, m).

実施例 117

3-[(2S, 4S)-4-[[N-acetyl-N-(5-cyano-2-pyridyl)amino]-2-pyridinylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine・塩酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 340 mg 及びアセチルクロリド 72 μL を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-[[N-acetyl-N-(5-cyano-2-pyridyl)amino]-1-tert-butyl-4-[[N-(4-cyanobenzoyl)-N-(4-cyanophenyl)methyl]amino]-2-pyridinylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine 188 mg を得た。

(2) 上記化合物 186 mg を用い、実施例 82 (2) と同様の手法により表題化合物 121 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.90-1.95 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 5.0

4-5.08 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz), 9.01 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

実施例 118

3-((2S, 4S)-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.23 g をトルエン 20 mL に懸濁させ、無水フタル酸 632 mg 及びトリエチルアミン 60 μ L を加え、5 時間加熱還流した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.21 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 362 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温下 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 374 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38-2.44 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.60-3.89 (3H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.97-5.00 (1H, m), 7.86-7.90 (4H, m), 8.74 (1H, brs), 9.90 (1H, brs).

実施例 119

3-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 2.31 g 及び 4-ニトロ無水フタル酸 1.16 g を用い、実施例 118 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリ

ジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 355 mg を用い、実施例 118 (2) と同様の手法により表題化合物 298 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40–2.45 (1H, m), 2.82–2.88 (1H, m), 3.06–3.14 (2H, m), 3.52–3.56 (1H, m), 3.62–3.89 (3H, m), 4.47–4.50 (1H, m), 4.62–4.78 (2H, m), 5.01–5.07 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=8.2, 1.9$ Hz), 9.24 (2H, brs) .

実施例 120

3-[(2S, 4S)-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 401 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、室温にてフェニルイソシアネート 167 mg を加えて 18 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 560 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 532 mg をトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物 363 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75–1.80 (1H, m), 2.75–2.80 (1H, m), 3.04–3.20 (3H, m), 3.43–3.47 (1H, m), 3.68–3.89 (2H, m), 4.40–4.71 (4H, m), 6.72–6.75 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.21–7.24 (2H, m), 7.39 (2H, d, J

=7.8 Hz), 8.85 (1H, brs), 8.89-8.90 (1H, m), 9.60 (1H, brs).

実施例 121

3-{(2S, 4S)-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 640 mg 及び 4-シアノフェニルイソシアネート 321 mg を用い、実施例 120 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 992 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 978 mg をクロロホルム 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL に溶解し、室温にて 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 140 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.60-1.68 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 2.91-3.11 (4H, m), 3.65-3.93 (3H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.43-4.72 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 9.11 (1H, s).

実施例 122

3-((2S, 4S)-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 543 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にて 4-メチルモルホリン 240 μL 及びベンゼンスルホニルクロリド 240 μL を加え、17 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-

tert-ブトキシカルボニル-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 644 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 634 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.8 mL を加え、室温下 67 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 437 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.68-1.74 (1H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.00-3.08 (3H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.53-3.87 (3H, m), 4.38-4.63 (3H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.24-8.27 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

実施例 123

3-[(2S, 4S) -4-(4-シアノフェニルスルホニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.09 g 及び 4-シアノベンゼンスルホニルクロリ 0.780 g を用い、実施例 122 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルスルホニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.67 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 798 mg を用い、実施例 122 (2) と同様の手法により表題化合物 544 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.68-1.75 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 3.02-3.09 (3H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.54-3.90 (3H, m), 4.40-4.64 (3H, m), 8.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.13 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.62-8.65 (1H, m), 9.93 (2H, brs).

実施例 124

3- { (2S, 4S) -4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(4-

シアノフェニルスルホニル) アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 -
チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 -
シアノフェニルスルホニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 1, 3 -
チアゾリジン [実施例 1 2 3 (1) の生成物] 8 5 6 m g を D M F 2 0 m L に溶
解し、室温にて炭酸カリウム 3 8 0 m g 及び 4 - シアノベンジルブロミド 4 0 0
m g を加え、4 時間攪拌した。反応液に 1 0 % クエン酸を加え、析出物を濾取す
ることにより 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 -
[N - (4 - シアノフェニルメチル) - N - (4 - シアノフェニルスルホニル)
アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン 9 0 0 m g を
淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 9 0 0 m g を用い、実施例 1 2 2 (2) と同様の手法により表
題化合物 8 0 0 m g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 . 5 4 - 1 . 6 0 (1 H , m) ,
2 . 4 5 - 2 . 5 0 (1 H , m) , 2 . 7 9 (1 H , d d , J = 8 . 7 , 1 . 6 H z) ,
3 . 0 0 - 3 . 2 0 (3 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 5 8 (1 H , m) ,
3 . 6 8 - 3 . 8 2 (1 H , m) , 4 . 3 4 - 4 . 6 3 (3 H , m) , 4 .
6 5 (2 H , s) , 4 . 8 7 - 4 . 9 3 (1 H , m) , 7 . 5 1 (2 H , d , J
= 8 . 2 H z) , 7 . 8 6 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 1 1 (2 H , d ,
J = 8 . 4 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 8 5 (1 H
 , b r s) , 9 . 9 1 (1 H , b r s) .

実施例 1 2 5

3 - [(2 S, 4 S) - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニ
ル] - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 2 の表題化合物 1 . 0 0 g 及びピロリジン 0 . 2 7 4 g を用い、
実施例 7 0 (1) と同様の手法により 3 - [(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブ
トキシカルボニル - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニル]
- 1, 3 - チアゾリジン 0 . 7 9 3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 791 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 626 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.80–2.15 (6H, m), 2.16–2.28 (2H, m), 2.95–3.25 (3H, m), 3.50–3.95 (3H, m), 4.02–4.15 (2H, m), 4.45–4.75 (4H, m).

実施例 126

3-((2S, 4S)-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びモルホリン 0.319 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.987 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 985 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 746 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.22–2.35 (2H, m), 2.90–3.50 (7H, m), 3.70–4.20 (5H, m), 4.46–4.83 (6H, m), 9.30 (1H, brs).

実施例 127

3-((2S, 4S)-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びピペリジン 0.318 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.908 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 906 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 705 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65–1.90 (6H, m), 2.18–

2.34 (2H, m), 2.85-3.20 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-4.05 (2H, m), 4.50-4.82 (6H, m).

実施例 128

3-[(2S, 4S)-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 988 mg 及び 4-ヒドロキシピペリジン 867 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 408 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 408 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 250 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.60-1.82 (2H, m), δ 1.84-2.05 (2H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 2.85-3.55 (6H, m), 3.59-4.10 (6H, m), 4.45-4.78 (3H, m).

実施例 129

3-[(2S, 4S)-4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシー-3-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 340 mg 及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデセン 210 mg 及び酢酸 0.066 mL を 1, 2-ジクロロエタン 10 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 485 mg を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液をに加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより 3-[(2S, 4S)-4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシー-3-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボ

ニル] - 1, 3-チアゾリジン 141 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 140 mg をメタノール 3 mL 及びクロロホルム 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製することにより表題化合物 52 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.75 (14H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.96-3.30 (8H, m), 3.64-3.89 (3H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.44-4.69 (3H, m), 9.84 (2H, brs) .

実施例 130

3-[(2S, 4S)-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及び 4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン 0.81 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.64 g を白色固粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.64 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.900 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.50-2.16 (6H, m), 2.80-3.30 (5H, m), 3.40-3.95 (6H, m), 4.45-4.80 (5H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m) .

実施例 131

3-[(2S, 4S)-4-(4-フェニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 461 mg 及び 4-フェニルピペリジン 300 mg を用い、実施例 129 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニルピペリジ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 118 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 116 mg を用い、実施例 129 (2) と同様の手法により表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.98-2.06 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (5H, m), 3.53-4.04 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.23-7.38 (5H, m).

実施例 132

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 236 mg 及び 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジン 150 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 227 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 225 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 1 mL を加え、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.27-2.32 (1H, m), 2.83 (2H, brs), 3.03-3.16 (4H, m), 3.68-4.15 (8H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 6.19 (1H, s)

), 7.32-7.41 (3H, m), 7.49-7.51 (2H, m).

実施例 133

3-[(2S, 4S)-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物504mg及び4-(p-トリル)ピペリジン353mg及び酢酸0.096mLを1, 2-ジクロロエタン10mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム710mgを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン115mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物114mgをメタノール3mL及びクロロホルム3mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン1mLを加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物84mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97-2.06 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.05 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.10-7.17 (4H, m).

実施例 134

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び4-(3, 4-キシリル)ピペリジン312mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン618mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物 613 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 374 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.86–2.15 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22–2.37 (1H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 2.93–3.25 (5H, m), 3.42–4.07 (7H, m), 4.44–4.77 (3H, m), 6.88–7.04 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.1 (1H, br s), 11.91 (1H, br s).

実施例 135

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成
(1) 参考例 12 の表題化合物 487 mg 及び 4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジン 430 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 82 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 82 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.99–2.08 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.78–3.17 (6H, m), 3.53–4.06 (7H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.47–4.75 (3H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

実施例 136

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [

b] フラン-5-イル) ピペリジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 494 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 489 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 330 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.84-2.14 (4H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.96-3.26 (7H, m), 3.47-4.07 (7H, m), 4.44-4.77 (5H, m), 6.71 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 9.9 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

実施例 137

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 505 mg 及び 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジン 414 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 105 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 105 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97-2.04 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.03 (7H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 5.98 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.8

2 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.1 Hz).

実施例 138

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 603 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 597 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.90-2.16 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.38 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 2.96-3.26 (5H, m), 3.48-4.07 (7H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 10.5 (1H, brs), 11.94 (1H, brs).

実施例 139

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 480 mg 及び 4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン 442 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 820 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 820 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 654 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.99-2.10 (4H, m), 2.25-

2.35 (1H, m), 2.89–3.20 (6H, m), 3.53–4.06 (7H, m), 4.47–4.77 (3H, m), 7.26 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.1, 3.3$ Hz).

実施例 140

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 503 mg 及び 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン 530 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 189 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 189 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 116 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.07–2.12 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 3.00–3.17 (6H, m), 3.59–4.10 (7H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.57–7.74 (3H, m).

実施例 141

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及び 4-(1-ナフチル)ピペリジン 630 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 130 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 129 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 72 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99–2.35 (5H, m), 3.05–3.41 (5H, m), 3.63–4.06 (8H, m), 4.49–4.75 (3H, m), 7.38–7.39 (1H, m), 7.45–7.61 (3H, m), 7.83–7.84 (1H, m), 7.95–7.97 (1H, m), 8.21–8.23 (1H, m).

実施例 142

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ナフチル)ピペリジン 349 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 721 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 616 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 206 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.03–2.40 (5H, m), 2.97–3.35 (6H, m), 3.54–4.15 (7H, m), 4.47–4.80 (3H, m), 7.40–7.57 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.86–7.97 (3H, m), 10.1 (1H, brs), 11.95 (1H, brs).

実施例 143

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジン 330 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ベンゾ[b]

b] チエニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 531 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 447 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 258 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.03–2.40 (5H, m), 2.96–4.10 (13H, m), 4.46–4.77 (3H, m), 7.23–7.42 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.3 (1H, brs), 11.95 (1H, brs)

実施例 144

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g、インドリン 1.50 g 及び酢酸 0.73 mL を 1, 2-ジクロロエタン 75 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル) ピペリジン 2.82 g を得た。

(2) 上記化合物 2.82 g をメタノール 20 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 20 mL を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 4-(1-インドリニル) ピペリジン 0.60 g を得た。

(3) 上記化合物 470 mg 及び参考例 12 の表題化合物 700 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 449 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 448 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題

化合物 350 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85–2.30 (5H, m), 2.85–3.25 (9H, m), 3.50–4.02 (8H, m), 4.52–4.81 (3H, m), 6.51–6.60 (2H, m), 6.98–7.05 (2H, m).

実施例 145

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 604 mg 及び 4-(1-インドリル)ピペリジン 403 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 868 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 868 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 642 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.05–2.60 (6H, m), 2.99–3.18 (4H, m), 3.55–4.20 (6H, m), 4.30–4.90 (5H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.2, 3.0\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.1, 3.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$) 9.30 (1H, brs), 10.00 (1H, brs).

実施例 146

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-ブロモ-1-インドリニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.81 g 及び 5-ブロモ-1-インドリン 3.00 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ブロモ-1-インドリ

ニル) ピペリジン 3.34 g を得た。

(2) 上記化合物 3.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(5-ブromo-1-インドリニル) ピペリジン 1.79 g を得た。

(3) 上記化合物 1.12 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.20 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ブromo-1-インドリニル) ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.27 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.27 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.850 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.76-1.98 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.85-3.30 (9H, m), 3.11-3.45 (2H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.55-4.85 (3H, m), 6.49 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 9.25 (1H, br s).

実施例 147

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジン 358 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 752 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 635 mg を 1.5 mol/L 塩酸-メタノール 5 mL に溶解し、室温にて 36 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール 10 mL を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 352 mg を淡褐色粉末

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.83–1.98 (2H, m), 2.20–2.37 (1H, m), 2.72–2.93 (2H, m), 2.96–3.45 (5H, m), 3.52–4.10 (7H, m), 4.46–4.77 (4H, m), 7.00 (3H, brs), 7.58 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

実施例 148

3-[(2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及びアニリン 1.24 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 4-アニリノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 2.35 g を得た。

(2) 上記化合物 2.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-アニリノピペリジン 0.88 g を得た。

(3) 上記化合物 320 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 679 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 678 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により 表題化合物 469 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.98–2.45 (6H, m), 2.90–3.25 (6H, m), 3.30–4.25 (5H, m), 4.50–4.85 (4H, m), 6.95–7.50 (5H, m), 9.22 (1H, brs).

実施例 149

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.00 g、4-フルオロニトロベンゼン 2.54 g 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミ

ン 8.82 g のを N-メチル-2-ピロリドン 30 mL に溶解し、80℃にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル)アミノピペリジン 2.55 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.00 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-ニトロフェニル)アミノピペリジン 0.563 g を得た。

(3) 上記化合物 562 mg 及び参考例 12 の表題化合物 761 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 780 mg を黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 575 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85-2.01 (2H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 3.00-3.21 (5H, m), 3.50-4.20 (7H, m), 4.48-4.85 (3H, m), 6.72 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 9.21 (1H, brs).

実施例 150

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及び 4-トリフルオロメチルアニリン 2.12 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノピペリジン 2.23 g を得た。

(2) 上記化合物 2.23 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-

ートリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジン 1.36 g を得た。

(3) 上記化合物 447 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 775 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 774 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 514 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75-1.95 (2H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.25-2.55 (2H, m), 2.95-3.30 (6H, m), 3.40-4.15 (5H, m), 4.50-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.21 (1H, brs) .

実施例 151

3- { (2S, 4S) -4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 3.00 g 及び 4-クロロアニリン 1.92 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 2.77 g を得た。

(2) 上記化合物 2.76 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 1.07 g を得た。

(3) 上記化合物 725 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 553 mg を油状物として得た。

(4) 上記化合物 550 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題

化合物 416 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65–1.99 (2H, m), 2.05–2.35 (3H, m), 2.95–3.25 (5H, m), 3.26–4.15 (8H, m), 4.48–4.82 (3H, m), 6.58–6.85 (2H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 9.22 (1H, brs).

実施例 152

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 254 mg 及び 4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジン 155 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 225 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 224 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 219 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.80–1.99 (2H, m), 2.02–2.20 (2H, m), 2.21–2.45 (2H, m), 2.98–3.23 (5H, m), 3.75–4.20 (7H, m), 4.55–4.86 (3H, m), 6.55–6.62 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 9.22 (1H, brs).

実施例 153

3-[(2S, 4S)-4-[4-(N-メチルアニリノ)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-4-(4-アニリノピペリジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 148 (3) の生成物] 1.18 g を 1, 2-ジクロロエタン 75 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g、酢酸 0.73 ml

1及び37%ホルムアルデヒド液5.0mLを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(N-メチルアニリノ)ピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリニン967mgを得た。

(2) 上記化合物965mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物618mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.75-2.35 (6H, m), 2.78-3.28 (9H, m), 3.40-4.15 (6H, m), 4.48-4.85 (3H, m), 7.20-7.75 (5H, m), 9.22 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

実施例154

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物593mgをメタノール10mLに溶解し、室温にて4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン500mg、酢酸113 μ L及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム124mgを加え、21時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン428mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物427mgにギ酸10mLを加え、室温にて21時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をHPLC精製することにより表題化合物78mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.81-1.85 (2H, m), 2.05-

2. 19 (3H, m), 3. 00-4. 06 (12H, m), 4. 45-4. 71 (3H, m), 5. 60 (1H, brs), 7. 42-7. 50 (4H, m)

実施例 155

3-{(2S, 4S)-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450mg 及び 4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン 414mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 742mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 321mg をエタノール 4mL に溶解し、4. 6mol/L 塩酸-エタノール 1mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 218mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1. 14 (3H, t, $J=6. 8\text{Hz}$), 2. 05-2. 28 (2H, m), 2. 58-2. 67 (2H, m), 2. 83-3. 16 (5H, m), 3. 5-4. 15 (10H, m), 4. 42-4. 73 (3H, m), 7. 24 (2H, t, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 34 (2H, brs), 9. 1 (1H, brs), 10. 35 (1H, brs), 11. 95 (1H, brs).

実施例 156

3-{(2S, 4S)-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカン 7. 88g を N-メチル-2-ピロリジン 50mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 9. 58

mL及び4-フルオロニトロベンゼン7.06gを順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取してN-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリドン エチレンケタール10.6gを黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物9.25gをアセトン100mLに懸濁させ、p-トルエンスルホン酸一水和物7.32g及び塩酸20mLを順次加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出物を濾取して[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミン6.48gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物6.17g及び参考例10の表題化合物4.22gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン7.26gを得た。

(4) 上記化合物524mgを酢酸エチル2.07mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.04mLを加え、室温にて18時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物406mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.53-1.79 (2H, m), 2.02-2.25 (3H, m), 2.88-3.01 (5H, m), 3.35-3.96 (5H, m), 3.96-4.28 (3H, m), 4.39-4.78 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$).

実施例157

3-{(2S, 4S)-4-{N-メチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例156(3)の生成物] 1.01gを用い、実施例64(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert

ーブトキシカルボニル－4－{N－メチル－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン1.04 gを得た。

(2) 上記化合物1.04 gをメタノール4 mLに溶解し、4 mol/L塩酸－1，4－ジオキサン2 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して、表題化合物0.555 gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.50－1.90 (2H, m), 1.95－2.40 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.80－3.25 (5H, m), 3.25－3.98 (5H, m), 4.02－4.37 (3H, m), 4.40－4.75 (3H, m), 7.09 (2H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$) .

実施例158

3－{(2S, 4S)－4－{N－(4－シアノフェニルメチル)－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例156(3)の生成物1.01 gをN－メチル－2－ピロリドン6 mLに溶解し、4－シアノベンジルブロミド0.392 g及びジソプロピルエチルアミン1.05 mLを加え、80℃で8時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－{N－(4－シアノフェニルメチル)－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン0.685 gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.04 gを酢酸エチル4.41 mLに溶解し、4 mol/L塩酸－酢酸エチル2.20 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後

、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、クロロホルムに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル0.309 mLを加え、析出物を濾取することにより表題化合物0.249 gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.34-2.35 (5H, m), 2.45-3.20 (7H, m), 3.20-4.25 (8H, m), 4.35-4.80 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.50-7.90 (4H, m), 8.03 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.87 (1H, brs), 10.24 (1H, brs).

実施例159

3-[(2S, 4S)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

参考例12の表題化合物450 mg、1-メチルピペラジン0.20 mL及び酢酸0.09 mLを1, 2-ジクロロエタン8 mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム636 mgを加え、室温にて30時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン526 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物522 mgをメタノール25 mLに溶解し、1.5 mol/L塩酸-メタノール25 mLを加え、室温下38時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物355 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.88-2.03 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.94 (1H, m), 2.98-3.93 (15H, m), 4.43-4.77 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 11.5 (1H, brs).

実施例160

3-[(2S, 4S) -4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1-フェニルピペラジン0.27mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン566mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物442mgを1.5mol/L塩酸-メタノール10mLに溶解し、室温下20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物418mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.35 (1H, q, $J=11.2\text{ Hz}$), 2.94-3.95 (15H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.44-4.77 (3H, m), 6.89 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J=8.0, 7.3\text{ Hz}$), 9.23 (1H, brs), 10.94 (1H, brs).

実施例161

1-[(2S, 4S) -4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例14の表題化合物565mg及び1-フェニルピペラジン0.37mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により1-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン832mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物700mgをメタノール50mL及びクロロホルム50mLに溶解し、1.5mol/L塩酸-メタノール50mLを加え、室温下5日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にメタノールを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物632mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.73-1.98 (4H, m), 2.29 (

1 H, q, $J = 11.6 \text{ Hz}$), 2.93–4.18 (16 H, m), 4.45–4.57 (1 H, m), 6.89 (1 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.03 (2 H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.28 (2 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 9.13 (1 H, brs), 10.89 (1 H, brs).

実施例 162

3-[(2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 437 mg 及び 1-ベンジルピペラジン 303 mg 及び酢酸 0.085 mL を 1, 2-ジクロロエタン 6 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 650 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 556 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546 mg をメタノール 16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 8 mL を加え、室温にて 15 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 412 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.79–1.89 (1 H, m), 2.76–2.84 (1 H, m), 2.90–3.90 (15 H, m), 4.35 (2 H, s), 4.45–4.73 (3 H, m), 7.45–7.47 (3 H, m), 7.62–7.65 (2 H, m), 8.99 (1 H, brs), 10.45 (1 H, brs).

実施例 163

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(ジフェニルメチル) -1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 402 mg 及び 1-ジフェニルメチルピペラジン 405 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{ (2S, 4S

) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (ジフェニルメチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン 470 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 470 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 449 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94 - 2.01 (1H, m), 2.79 - 2.85 (1H, m), 3.03 - 3.92 (15H, m), 4.43 - 4.73 (3H, m), 4.48 (1H, brs), 7.30 - 7.44 (6H, m), 7.88 (4H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

実施例 164

3 - { (2S, 4S) - 4 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 485 mg 及び 1 - (4 - シアノフェニル) ピペラジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3 - { (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン 492 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 492 mg にギ酸 8 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 - 2.27 (1H, m), 2.95 - 3.16 (3H, m), 3.10 - 4.05 (13H, m), 4.47 - 4.74 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.13 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

実施例 165

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 411mg 及び 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン 378mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 700mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 700mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 553mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25-2.36 (1H, m), 3.00-4.10 (16H, m), 4.47-4.77 (3H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 9.25 (1H, brs), 10.82 (1H, brs)

実施例 166

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 513mg 及び 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン 394mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 536mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 530mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 567mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.28-2.39 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.68-4.12 (13H, m), 3.71 (3H,

s), 4.47-4.77 (3H, m), 6.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0 Hz), 9.22 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

実施例 167

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 515 mg 及び 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン 366 mg を用い実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 260 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 259 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。このものに 4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 15 mg を褐色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.18-2.28 (1H, m), 2.97-4.00 (16H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 6.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.96-6.99 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

実施例 168

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 12.9 g を DMF 100 mL に溶解し、2-フルオロニトロベンゼン 7.06 g の DMF 30 mL 溶液を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を

留去して1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン7.7gを赤色油状物として得た。

(2) 上記化合物414mgと参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン690mgを赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物690mgを用いて実施例161(2)と同様の手法により表題化合物433mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.19-2.40 (1H, m), 2.90-4.24 (16H, m), 4.44-4.80 (3H, m), 7.27 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

実施例169

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物465mg及び1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン385mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン688mgを黄色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.79-1.99 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.52-2.74 (4H, m), 2.75-3.22 (3H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.60-4.20 (3H, m), 4.36-4.82 (3H, m), 6.82 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$).

(2) 上記化合物560mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物511mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.23–2.32 (1H, m), 2.95–3.17 (3H, m), 3.57–4.04 (13H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.15 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 9.19 (1H, brs), 10.68 (1H, brs); $[\alpha]_D^{24} -35$ (c 1.0, H_2O).

実施例 170

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成
(1) 参考例 12 の表題化合物 409 mg 及び 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 300 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 404 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 402 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 371 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.28–2.39 (1H, m), 3.00–4.10 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.02–7.14 (4H, m), 9.20 (1H, brs), 10.79 (1H, brs).

実施例 171

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 430 mg 及び 1-(2-クロロフェニル)ピペラジン 338 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 687 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 687 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 531 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.28–2.38 (1H, m), 2.97–4.15 (16H, m), 4.47–4.77 (3H, m), 7.12 (1H, td, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, td, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 9.30 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

実施例 172

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 476 mg 及び 1-(3-クロロフェニル) ピペラジン 374 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 495 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 494 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 426 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.22–2.32 (1H, m), 2.97–4.06 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 6.88 (1H, dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.24 (2H, brs).

実施例 173

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 473 mg 及び 1-(4-クロロフェニル) ピペラジン 372 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリ

ジン 564 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 533 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25–2.35 (1H, m), 2.98–3.94 (15H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 4.45–4.75 (3H, m), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.19 (1H, brs), 10.63 (1H, brs)

実施例 174

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 332 mg 及び 1-(4-ブロモフェニル)ピペラジン 300 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 390 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 388 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 341 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18–2.27 (1H, m), 2.95–4.06 (16H, m), 4.47–4.74 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.15 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

実施例 175

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジシアノフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 561 mg 及び 1-(3, 4-ジシアノフェニル)ピペラジン 475 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(

2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 4 - ジシアノフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 945 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 935 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 508 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.18 - 2.28 (1H, m), 2.93 - 3.90 (16H, m), 4.46 - 4.75 (3H, m), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.19 (1H, brs), 10.63 (1H, brs).

実施例 176

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 540 mg 及び 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン 500 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 540 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 540 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 503 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.22 - 2.32 (1H, m), 2.97 - 4.06 (16H, m), 4.47 - 4.76 (3H, m), 7.03 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.70 (1H, brs).

実施例 177

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラ

ジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 481mg 及び 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン 444mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 523mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 520mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 442mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.97 - 4.06 (16H, m), 4.47 - 4.75 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (2H, s), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

実施例 178

3 - {(2S, 4S) - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 400mg 及び 1 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) ピペラジン 414mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 600mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 596mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 449mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.29 - 2.39 (1H, m), 3.00 - 3.18 (3H, m), 3.57 - 4.17 (13H, m), 4.48 - 4.78 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.27 (1H

, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

実施例 179

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 426 mg 及び 1-(2-ピリジル) ピペラジン 0.26 mL を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 375 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 374 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 466 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.26-2.37 (1H, m), 3.00-3.16 (3H, m), 3.43-4.06 (13H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 6.98 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, td, $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=6.0, 1.5\text{ Hz}$), 9.23 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

実施例 180

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及び 1-(4-ピリジル) ピペラジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 366 mg を得た。

(2) 上記化合物 366 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表

題化合物 133mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.03–2.30 (1H, m), 2.79–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.34 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 9.15 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 14.00 (1H, brs).

実施例 181

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 494mg 及び 1-(4-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 371mg を用い、実施例 154 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 431mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 424mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 194mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.32–2.39 (1H, m), 3.00–3.16 (3H, m), 3.25–4.07 (13H, m), 4.48–4.75 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=5.1, 0.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.22 (1H, brs), 10.91 (1H, brs).

実施例 182

1-[(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 14 の表題化合物 527mg 及び 1-(4-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 422mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジ